

542,724

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

20 JUN 2005

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 8 月 5 日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/065365 A1(51) 国際特許分類: C07D 207/27,  
263/24, 277/14, 409/12, 413/10, 417/10, 417/12, 417/14,  
A61K 31/4015, 31/421, 31/423, 31/427, 31/428, A61P  
1/04, 1/16, 9/00, 9/12, 11/00, 11/06, 13/12, 19/02, 19/10,  
27/06, 29/00, 37/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000419

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 20 日 (20.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-11936 2003 年 1 月 21 日 (21.01.2003) JP  
特願2003-289954 2003 年 8 月 8 日 (08.08.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野  
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修  
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

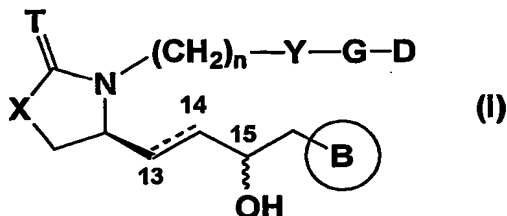
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 神戸 透  
(KAMBE,Toru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島  
本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会  
社内 Osaka (JP). 丸山 透 (MARUYAMA,Toru) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番  
1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 小林 肇  
(KOBAYASHI,Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社内 Osaka (JP). 谷 耕輔 (TANI,Kosuke) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番  
1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 中井 義彦  
(NAKAI,Yoshihiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡  
島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社  
内 Osaka (JP). 長瀬 俊彦 (NAGASE,Toshihiko) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番  
1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 丸山 隆幸  
(MARUYAMA,Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府  
三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社内 Osaka (JP). 坂田 喜代人 (SAKATA,Kiyoto)  
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目  
1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 吉田  
秀行 (YOSHIDA,Hideyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府  
三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株  
式会社内 Osaka (JP). 藤村 心成 (FUJIMURA,Shinsei)  
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目  
1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 西浦  
昭雄 (NISHIURA,Akio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三  
島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式  
会社内 Osaka (JP). 阿部 信貴 (ABE,Nobutaka) [JP/JP];  
〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番  
1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京  
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ  
ル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: 8-AZAPROSTAGLANDIN DERIVATIVES AND MEDICINAL USES THEREOF

(54) 発明の名称: 8-アザプロスタグランジン誘導体およびその医薬用途

(57) Abstract: Compounds having an 8-azaprostaglandin skeleton  
represented by the following general formula (I): (I) wherein each  
symbol is as defined in the description; salts thereof, solvates  
thereof, clathrate compounds thereof in cyclodextrin, prodrugs  
thereof and drugs containing the same as the active ingredient  
have an EP<sub>4</sub> agonism and, therefore, are useful in preventing and/or  
treating diseases such as immune diseases, asthma, nerve cell  
death, arthritis, pulmonary injury, pulmonary fibrosis, pulmonary  
emphysema, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease,  
liver injury, acute hepatitis, nephritis, renal failure, hypertension,myocardial ischemia, systemic inflammatory reaction syndrome, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome,  
Steele's disease, Kawasaki's disease, burn, systemic granuloma, ulcerative colitis, Crohn's disease, hypercytokinemia in  
dialysis, multiorgan failure, shock and glaucoma. Because of having an effect of promoting osteogenesis, moreover, they are useful  
in preventing and/or treating diseases with bone loss (bone diseases such as primary osteoporosis, secondary osteoporosis, bone  
metastasis of cancer, hypercalcemia, Behcet's disease, bone defect and bone necrosis, postoperative osteogenesis, alternative  
therapy for bone transplantation).

[続葉有]

WO 2004/065365 A1

ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

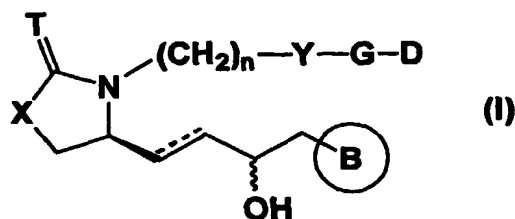
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。) で示される 8-アザプロスタグランジン骨格を有する本発明化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグ、およびそれらを有効成分として含有する薬剤は、EP<sub>4</sub>アゴニスト作用を有するので、免疫疾患、喘息、神経細胞死、関節炎、肺障害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、緑内障等の疾患の予防および/または治療に有用である。また、骨形成促進作用を有するので、骨量低下疾患等 (原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損、骨壊死の骨疾患、骨の手術後の骨形成、骨移植代替療法) の予防および/または治療に有用である。

## 明 細 書

## 8-アザプロスタグランジン誘導体およびその医薬用途

## 5 技術分野

本発明は、医薬品として有用な8-アザプロスタグランジン骨格を有する化合物およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 背景技術

- 10 プロスタグランジン $E_2$  ( $PG E_2$ と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮作用、発痛作用、消化管の蠕動運動促進作用、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

- 近年の研究の中で、 $PG E$ 受容体には、役割の異なったサブタイプが複数存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、 $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ および $EP_4$ と呼ばれている (J. Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995))。

- これらのうち $EP_4$ 受容体は、 $TNF-\alpha$ 産生抑制、 $IL-10$ 産生増強に関与していると考えられているため、 $EP_4$ 受容体に結合する化合物は、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、関節炎、肺障害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝障害、急性肝炎、腎炎 (急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、25 血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン

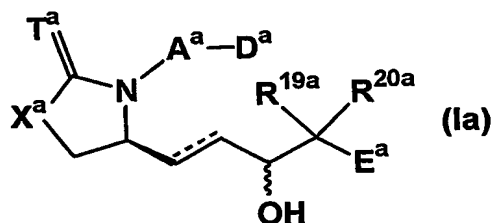
血症、多臓器不全、ショック、緑内障等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、EP<sub>4</sub>受容体は粘膜保護作用にも関与しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、EP<sub>4</sub>受容体は発毛および育毛作用にも関与しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療にも有用であると考えられる。また、EP<sub>4</sub>受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化（促進）剤としても有用であると考えられる。

さらに、EP<sub>4</sub>受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、（１）原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、（２）二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）および（３）癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進、治癒促進剤、骨移植代替療法として有用であると考えられる。

また、EP<sub>4</sub>受容体は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用にも関与しており、EP<sub>4</sub>受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

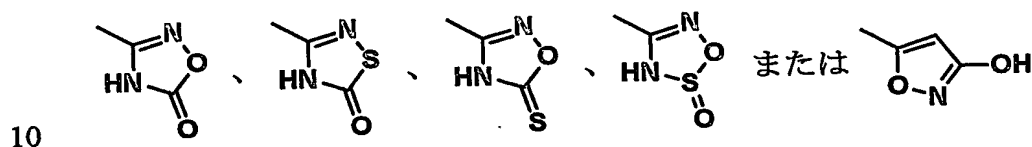
EP<sub>4</sub>に選択的に結合する化合物は、EP<sub>1</sub>によると考えられる発痛作用、EP<sub>3</sub>によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤になりうると考えられる。

一般式 (I a)



- (式中、 $\text{---}$  は一重結合または二重結合を表わし、 $R^{19a}$  および  $R^{20a}$  はそれぞれ独立して水素原子、C 1～10 アルキル基またはハロゲン原子を表わし、 $T^a$  は酸素原子または硫黄原子を表わし、 $X^a$  は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{S}-$  を表わし、 $A^a$  は  $A^{1a}$  または  $A^{2a}$  を表わし、 $A^{1a}$  は 1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～8 アルキレン基、1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～8 アルケニレン基または 1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～8 アルキニレン基を表わし、 $A^{2a}$  は  $-\text{G}^{1a}-\text{G}^{2a}-\text{G}^{3a}-$  を表わし、 $\text{G}^{1a}$  は 1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 1～4 アルキレン基、1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4 アルケニレン基または 1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4 アルキニレン基を表わし、 $\text{G}^{2a}$  は (1)  $-\text{Y}^a-$ 、(2)  $-(\text{ring } 1^a)-$ 、(3)  $-\text{Y}^a-(\text{ring } 1^a)-$ 、(4)  $-(\text{ring } 1^a)-\text{Y}^a-$ 、または (5)  $-\text{Y}^a-(\text{C } 1\sim 4 \text{ アルキレン基})-(\text{ring } 1^a)-$  を表わし、 $\text{Y}^a$  は  $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{NR}^{1a}-$  を表わし、 $R^{1a}$  は水素原子、C 1～10 アルキル基または C 2～10 アシル基を表わし、 $\text{G}^a$  は結合手、1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 1～4 アルキレン基、1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4 アルケニレン基または 1～2 個の C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖の C 2～4 アルキニレン基を表わし、 $\text{D}^a$  は  $\text{D}^{1a}$  または  $\text{D}^{2a}$  を表わし、 $\text{D}^{1a}$  は  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^{2a}$ 、テトラ

- ゾールー 5-イル基または  $-\text{CONR}^{3a}\text{SO}_2\text{R}^{4a}$  を表わし、 $\text{R}^{2a}$  は C1～10 アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換された C1～10 アルキル基またはビフェニル基を表わし、 $\text{R}^{3a}$  は水素原子または C1～10 アルキル基を表わし、 $\text{R}^{4a}$  は C1～10 アルキル基またはフェニル基を表わし、 $\text{D}^{2a}$
- 5 は (1)  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、(2)  $-\text{CH}_2\text{OR}^{5a}$ 、(3) 水酸基、(4)  $-\text{OR}^{5a}$ 、(5) ホルミル基、(6)  $-\text{CONR}^{6a}\text{R}^{7a}$ 、(7)  $-\text{CONR}^{6a}\text{SO}_2\text{R}^{8a}$ 、(8)  $-\text{CO}-$  (NH-アミノ酸残基  $-\text{CO}$ )<sub>m</sub>  $-\text{OH}$ 、(9)  $-\text{O}-$  (CO-アミノ酸残基  $-\text{NH}$ )<sub>m</sub>  $-\text{H}$ 、(10)  $-\text{COOR}^{9a}$ 、(11)  $-\text{OCO}-\text{R}^{10a}$ 、(12)  $-\text{COO}-\text{Z}^{1a}-\text{Z}^{2a}-\text{Z}^{3a}$ 、または (13)



- を表わし、 $\text{R}^{5a}$  は C1～10 アルキル基を表わし、 $\text{R}^{6a}$  および  $\text{R}^{7a}$  はそれぞれ独立して水素原子または C1～10 アルキル基を表わし、 $\text{R}^{8a}$  はフェニル基で置換された C1～10 アルキル基を表わし、 $\text{R}^{9a}$  は (1) 1～3 個の C1～10 アルキル基、C1～10 アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されて
- 15 いてもよいビフェニル基で置換された C1～10 アルキル基、または (2) 1～3 個の C1～10 アルキル基、C1～10 アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表わし、 $\text{R}^{10a}$  はフェニル基または C1～10 アルキル基を表わし、m は 1 または 2 を表わし、 $\text{Z}^{1a}$  は C1～15 アルキレン基、C2～15 アルケニレン基または C2～15 アルキニレン基を表わし、
- 20  $\text{Z}^{2a}$  は (1)  $-\text{CO}-$ 、(2)  $-\text{OCO}-$ 、(3)  $-\text{COO}-$ 、(4)  $-\text{CONR}^{11a}-$ 、(5)  $-\text{NR}^{12a}\text{CO}-$ 、(6)  $-\text{O}-$ 、(7)  $-\text{S}-$ 、(8)  $-\text{SO}-$ 、(9)  $-\text{SO}_2-$ 、(10)  $-\text{NR}^{13a}-$ 、(11)  $-\text{NR}^{14a}\text{CONR}^{15a}-$ 、(12)  $-\text{NR}^{16a}\text{COO}-$ 、(13)  $-\text{OCONR}^{17a}-$ 、または (14)  $-\text{OCOO}-$  を表わし、 $\text{Z}^{3a}$  は (1) 水素原子、(2) C1～15 アルキル基、(3) C2～15 アルケニル基、(4) C2～15 アルキ

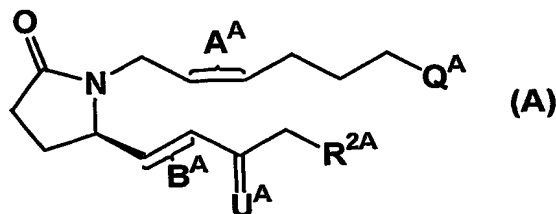
ニル基、(5)ring 2<sup>a</sup>、または(6)C 1～10アルコキシ基、C 1～10アルキルチオ基、C 1～10アルキル-NR<sup>18a</sup>-またはring 2<sup>a</sup>で置換されたC 1～10アルキル基を表わし、R<sup>11a</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>13a</sup>、R<sup>14a</sup>、R<sup>15a</sup>、R<sup>16a</sup>、R<sup>17a</sup>およびR<sup>18a</sup>は、それぞれ独立して水素原子またはC 1～15アルキル基を表わし、R<sup>11a</sup>とZ<sup>3a</sup>基が結合している窒素原子と一緒に  
5 なって、5～7員の単環式飽和ヘテロ環を表わしてもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、E<sup>a</sup>はE<sup>1a</sup>またはE<sup>2a</sup>を表わし、E<sup>1a</sup>はC 3～7シクロアルキル基またはring 3<sup>a</sup>を表わし、E<sup>2a</sup>はC 3～7シクロアルキル基、ring 4<sup>a</sup>またはring 5<sup>a</sup>を表わし、ring 1<sup>a</sup>およびring 5<sup>a</sup>は1～3個のR<sup>21a</sup>および/またはR<sup>22a</sup>で置換されてもよく、ring 3<sup>a</sup>は1～2個のR<sup>21a</sup>で置換されてもよく、E<sup>2a</sup>によって表わされるC 3～7シクロアルキル基は、必ず1個のR<sup>21a</sup>またはR<sup>22a</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21a</sup>および/またはR<sup>22a</sup>で置換されてもよく、ring 4<sup>a</sup>は必ず  
15 1個のR<sup>22a</sup>で置換されており、さらに1～2個のR<sup>21a</sup>および/またはR<sup>22a</sup>で置換されてもよく、R<sup>11a</sup>とZ<sup>3a</sup>が結合している窒素原子と一緒になって表わすヘテロ環またはring 2<sup>a</sup>はR<sup>23a</sup>で置換されてもよく、R<sup>21a</sup>はC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルキル基またはフェニル  
20 基を表わし、R<sup>22a</sup>は(1)C 2～10アルケニル基、(2)C 2～10アルキニル基、(3)C 1～10アルキルチオ基、(4)水酸基、(5)-NR<sup>24a</sup>R<sup>25a</sup>、(6)C 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(7)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(8)-NR<sup>24a</sup>R<sup>25a</sup>で置換されたC 1～10アルキル基、(9)ring 6<sup>a</sup>、(10)-O-ring 7<sup>a</sup>、(11)ring 7<sup>a</sup>で置換されたC 1～10アル  
25 ルキル基、(12)ring 7<sup>a</sup>で置換されたC 2～10アルケニル基、(13)r i

$\text{ng } 7^a$ で置換されたC 2～1 0アルキニル基、(14)  $\text{ring } 7^a$ で置換されたC 1～1 0アルコキシ基、(15)  $-\text{O}-\text{ring } 7^a$ で置換されたC 1～1 0アルキル基、(16)  $-\text{COOR}^{26a}$ 基、または(17) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルコキシ基を表わし、 $R^{24a}$ 、 $R^{25a}$ および $R^{26a}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC 1～1 0アルキル基を表わし、 $R^{23a}$ は(1) C 1～1 5アルキル基、(2) C 2～1 5アルケニル基、(3) C 2～1 5アルキニル基、または(4) C 1～1 0アルコキシ基、C 1～1 0アルキルチオ基またはC 1～1 0アルキル- $\text{NR}^{27a}$ -で置換されたC 1～1 0アルキル基を表わし、 $R^{27a}$ は水素原子またはC 1～1 0アルキル基を表わし、 $\text{ring } 1^a$ 、 $\text{ring } 2^a$ 、 $\text{ring } 5^a$ 、 $\text{ring } 6^a$ および $\text{ring } 7^a$ は(1)一部または全部が飽和されていてもよいC 3～1 5の単環、二環または三環式炭素環アリール、または(2)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～1 5員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、 $\text{ring } 3^a$ および $\text{ring } 4^a$ はチエニル基、フェニル基またはフリル基を表わし、 $\text{ring } 6^a$ および $\text{ring } 7^a$ は1～3個の $R^{28a}$ で置換されてもよく、 $R^{28a}$ は(1) C 1～1 0アルキル基、(2) C 2～1 0アルケニル基、(3) C 2～1 0アルキニル基、(4) C 1～1 0アルコキシ基、(5) C 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基、(6) ハロゲン原子、(7) 水酸基、(8) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルキル基、または(9) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基を表わす。ただし、(1)  $T^a$ が酸素原子であり、かつ $X^a$ が $-\text{CH}_2-$ であり、かつ $A^a$ が $A^{1a}$ を表わし、かつ $D^a$ が $D^{1a}$ を表わすとき、 $E^a$ は $E^{2a}$ を表わし、(2)  $\text{ring } 5^a$ はC 3～7シクロアルキル基、フェニル基、チエニルまたはフリル基を表わさず、(3)  $\text{ring } 6^a$ がフェニル基を表わすとき、フェニル基は少なくとも1個の $R^{28a}$ で置換されているものとする。)で示される化合物が、 $\text{EP}_4$

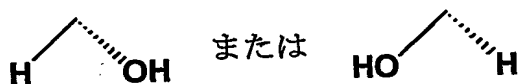


アゴニスト作用を有する化合物として報告されている (WO03/009872 参照。)  
 本発明は WO03/009872 の選択発明であり、本発明化合物は一般式 (I a) で  
 示される化合物の範囲に含まれる。

また、8-アザプロスタグランジン誘導体として、例えば一般式 (A)



(式中、 $Q^A$ は $-\text{COOR}^{3A}$ 、テトラゾール-5-イル基および $-\text{CONHR}^{4A}$ からなる群より選択され； $A^A$ は、一重結合またはシス二重結合であり； $B^A$ は一重結合またはトランス二重結合であり； $U^A$ は

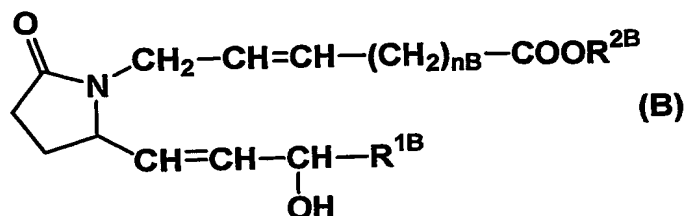


- 10 であり、 $R^{2A}$ は $\alpha$ -チエニル基、フェニル基、フェノキシ基、モノ置換フェニル基およびモノ置換フェノキシ基からなる群より選択され、該置換基は、塩素原子、フッ素原子、フェニル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基およびC1~3アルキル基からなる群より選択され； $R^{3A}$ は水素、C1~5アルキル基、フェニル基およびp-ビフェニル基からなる群より選択され； $R^{4A}$
- 15  $^A$ は $-\text{COR}^{5A}$ および $-\text{SO}_2\text{R}^{5A}$ からなる群より選択され； $R^{5A}$ はフェニル基およびC1~5アルキル基からなる群より選択される。)の化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾール-5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が特開昭 53-21159 号公報 (米国特許第 4,177,346 号明細書) に記載
- 20 されている。

また、前記一般式 (A) で示される選択的  $\text{EP}_4$  受容体アゴニストが骨粗鬆症の治療に有用であることが特開 2001-181210 号公報 (欧州特許出願公開第

1110949 号明細書)に記載されている。

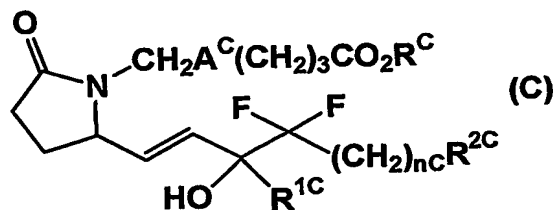
さらに、一般式 (B)



(式中、 $R^{1B}$ は直鎖状または分枝鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素残基であって、これらは次のもの、すなわち e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、f) フェニル、チエニルあるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジ置換されていてよい）等によって置換されていてよく、 $R^{2B}$ は直鎖状または分枝鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして  $n_B$  は2, 3あるいは4なる数である。) で示されるピロリドン誘導体ならびにこれら化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩（式中の説明は必要な部分を抜粋した。）が特開昭 52-5764 号公報（英国特許第 1,553,595 号明細書）に記載されている。

また、一般式 (B) で示される化合物と類似の化合物が特開昭 52-73865 号公報（英国特許第 1,569,982 号明細書）および特開昭 52-133975 号公報（英国特許第 1,583,163 号明細書）に記載されている。

さらに、一般式 (C)



- (式中、 $A^C$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$  (シスもしくはトランス)、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり； $R^C$ は水素原子、 $C_{1\sim 12}$ の $n$ -アルキル基、分枝鎖アルキル基もしくはシクロアルキル基等であり； $R^{1C}$ は水素原子、メチル基もしくはエチル基であり； $R^{2C}$ はフェニル基またはモノーもしくはジ置換されたフェニル基であって、そのフェニル置換基が、フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、ニトロ基およびトリフルオロメチル基からなる群から選ばれ； $n$ は $R^{2C}$ がフェニル基もしくは置換されたフェニル基であるときは $0\sim 2$ の整数である。)で示される化合物 (式中の説明は必要な部分を抜粋した。) が特開昭 57-54166 号公報 (米国特許第 4,320,136 号明細書) に記載されている。

さらに、化合物が、 $EP_4$ 受容体アゴニストであることが WO02/042268 に記載されている。

## 15 発明の開示

- $PG E_2$ 受容体には、4つのサブタイプが存在し、それぞれ、 $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ および $EP_4$ と呼ばれ、それぞれ異なった薬理作用を有している。そこで、 $EP_4$ 受容体に対して、特異的に結合し、その他のサブタイプに対し結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが必要とされている。

一方、これまでに $EP_4$ アゴニスト作用を有する化合物が数多く見出されているが、それらは、プロスタノ酸骨格を有するものであり、経口投与や静脈内投与等の全身投与を行った際には、血圧低下や心拍数増加などの循環器系

への影響や下痢等の副作用が考えられる。そのため、安全に投与できる用量には限界があるという大きな問題点があった。

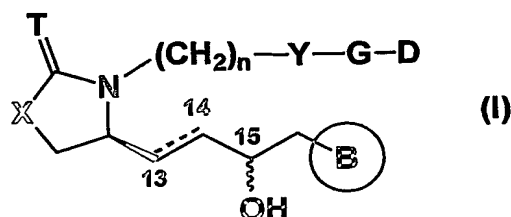
本発明者らは、EP<sub>4</sub>受容体に特異的に結合し、上記したような副作用を回避し、かつ強いアゴニスト活性を示す化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物が、これらの目的にかなうことを見出し、本発明を完成した。

なお、本発明化合物のEP<sub>4</sub>アゴニストを局所に投与することができれば、全身投与における副作用の少ない治療剤（特に、骨量低下疾患の治療剤）が創製可能であると考えられる。さらに、局所投与においても、持続製剤化が可能なEP<sub>4</sub>アゴニストを見出すことができれば、全身投与における副作用がなく、さらに投与回数の少ない治療剤（特に、骨量低下疾患の治療剤）が創製可能であると考えられる。

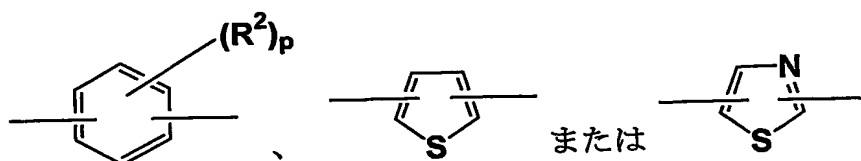
さらに、本発明者らは、EP<sub>4</sub>受容体に結合し、かつEP<sub>2</sub>受容体にも結合する化合物を見出した。EP<sub>4</sub>およびEP<sub>2</sub>両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患においての相加または相乗効果が期待できる。

すなわち本発明は、

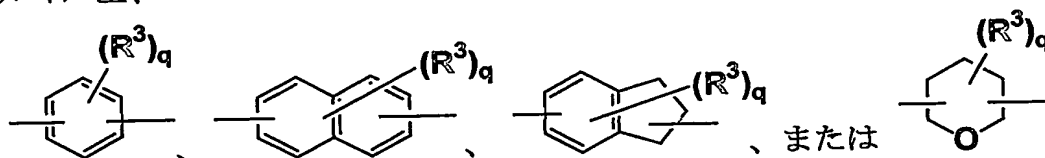
# 1. 一般式(I)



(式中、 $\text{---}$  は一重結合または二重結合を表わし、 $\text{---}$  は $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置またはそれらの任意の比の混合物であることを表わし、Dは $-\text{COOR}^1$ またはテトラゾリル基を表わし、 $\text{R}^1$ は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、Gは環AまたはC1～4アルキレン基を表わし、環Aは



- (式中、 $R^2$ はハロゲン原子、C 1～4アルキル基またはC 1～4アルコキシ基を表わし、 $p$ は0または1～4の整数を表わし、 $p$ が2以上のときそれぞれの $R^2$ は同じでも異なってもよい。)を表わし、Yは結合手または—S—を表わし、Tは酸素原子または硫黄原子を表わし、Xは—CH<sub>2</sub>—、—O—または—S—を表わし、環Bは置換基を有していてもよいC 3～7シクロアルキル基、



- (式中、 $R^3$ は(1)ハロゲン原子、(2)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4アルキル基、(3)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4アルコキシ基、(4)C 1～4アルコキシ基で置換されたC 1～4アルキル基、(5)フェニル基、または(6)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、 $R^3$ 中の(5)フェニル基または(6)ヘテロ環は、1～3個の(a)ハロゲン原子、(b)C 1～4アルキル基、(c)C 1～4アルコキシ基および/または(d)ニトロ基で置換されていてもよく、 $q$ は0または1～5の整数を表わし、 $q$ が2以上のときそれぞれの $R^3$ は同じでも異なってもよい。)を表わし、 $n$ は1～4の整数を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグ、

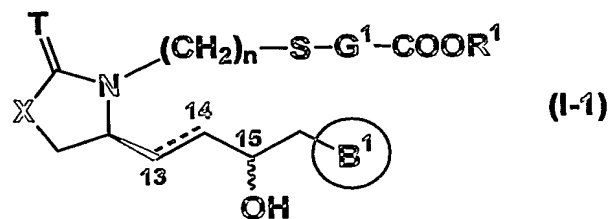
2. (1) 4-[ (2- { (4S) -4-[ (1E, 3S) -4-(3-エチルフェニル) -3-ヒドロキシブター-1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、

- (2) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-  
-フェニルブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-  
イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (3) 4-{[2-((4S)-4-{(1E, 3S)-4-[4-フルオロ  
5 -3-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-ヒドロキシブター-1-エニ  
ル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) エチル] スルファニ  
ル} 酪酸、
- (4) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3, 5-ジフ  
ルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1,  
10 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (5) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-  
-(3-プロピルフェニル) ブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チ  
アゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (6) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3-エチルー  
15 4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキシ  
-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (7) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3, 4-ジフ  
ルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1,  
3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (8) 4-{[2-((4S)-4-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4  
20 -[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ブター-1-エニル]-2-オキ  
ソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル} 酪酸、
- (9) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロ  
-3-メチルフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキシ  
25 -1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (10) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3-フルオロ

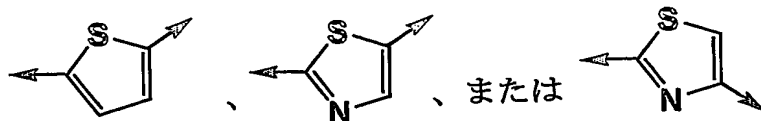
- フェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (11) 4- [ (2- { (4 S) - 4- [ (1 E, 3 S) - 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- 5 (12) 4- { [2- ( (4 S) - 4- { (1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル} 酪酸、
- (13) 7- { (2 R) - 2- [ (1 E, 3 S) - 4- (4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- 10 (14) 7- { (2 R) - 2- [ (1 E, 3 S) - 4- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- 15 (15) 7- ( (2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 4- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-ヒドロキシブター-1-エニル} - 5-チオキソピロリジン-1-イル) ヘプタン酸、
- (16) 7- { (2 R) - 2- [ (1 E, 3 S) - 4- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- 20 (17) 7- { (2 R) - 2- [ (1 E, 3 S) - 4- (3-エチル-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- (18) 7- ( (2 R) - 2- { (1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ブター-1-エニル} - 5-チオキソピロリジン-1-イル) ヘプタン酸、
- 25

- (19) 7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- (20) 7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4-フェニルブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- (21) 7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- (22) 7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、
- (23) 7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-エチルフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸、および
- (24) 7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- (3-プロピルフェニル) ブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸からなる群から選ばれる前記1記載の化合物、

### 3. 一般式 (I-1)



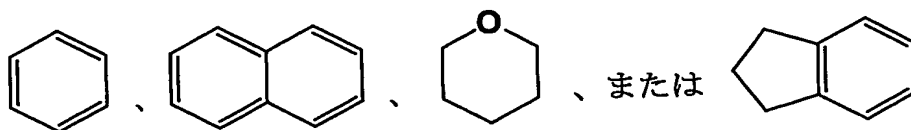
- (式中、G¹は環A¹またはC 1~4アルキレン基を表わし、環A¹は



(式中、左向きの矢印はSと結合し、右向きの矢印はCOOR¹と結合するこ



とを表わす。) を表わし、環B<sup>1</sup>はC 3～7シクロアルキル基、



を表わし、環B<sup>1</sup>はハロゲン原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、メトキシメチル基、トリフルオロメチル基および／またはトリフルオロメトキシ基

- 5 で置換されていてもよく、その他の記号は前記1記載の記号と同じ意味を表わす。ただし、Tが酸素原子を表わし、Xが—CH<sub>2</sub>—基を表わし、かつnが2～4の整数を表わすとき、G<sup>1</sup>は環A<sup>1</sup>を表わす。) で示される前記1記載の化合物、

4. (1) (15 $\alpha$ , 13E) —9—オキソ—15—ヒドロキシ—16— (3  
10 —フェニルフェニル) —17, 18, 19, 20—テトラノール—5—チア—  
8—アザ—10—オキサプロスト—13—エン酸、
- (2) (15 $\alpha$ , 13E) —9—オキソ—15—ヒドロキシ—16— (3—エ  
チルフェニル) —17, 18, 19, 20—テトラノール—5—チア—8—ア  
ザ—10—オキサプロスト—13—エン酸、
- 15 (3) (15 $\alpha$ , 13E) —9—オキソ—15—ヒドロキシ—16— (3—ク  
ロロ—4—フルオロフェニル) —17, 18, 19, 20—テトラノール—5  
—チア—8—アザ—10—オキサプロスト—13—エン酸、
- (4) (15 $\alpha$ , 13E) —9—オキソ—15—ヒドロキシ—16— (ナフタ  
レン—2—イル) —17, 18, 19, 20—テトラノール—5—チア—8—  
20 アザ—10—オキサプロスト—13—エン酸、
- (5) (15 $\alpha$ , 13E) —9—オキソ—15—ヒドロキシ—16— (3—トリ  
フルオロメトキシフェニル) —17, 18, 19, 20—テトラノール—5  
—チア—8—アザ—10—オキサプロスト—13—エン酸、
- (6) (15 $\alpha$ , 13E) —9—オキソ—15—ヒドロキシ—16— (4—フ  
25 ルオロ—3—フェニルフェニル) —17, 18, 19, 20—テトラノール—

- 5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (7) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 5 (8) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (9) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 10 (10) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (11) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 15 (12) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (13) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 20 (14) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-プロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 25 (15) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ

- トキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア  
- 8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (16) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エ  
チル-4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5  
5 -チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (17) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
- 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17,  
18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロス  
ト-13-エン、
- 10 (18) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10  
-オキサプロスト-13-エン、
- (19) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ  
15 ルオロフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10  
-オキサプロスト-13-エン、
- (20) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタ  
レン-2-イル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2,  
20 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10  
-オキサプロスト-13-エン、
- (21) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フ  
ェニルフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10  
25 -オキサプロスト-13-エン、
- (22) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フ

エニルフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

5 (23) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (ナフレン - 2 - イル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

10 (24) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロ - 3 - フェニルフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

15 (25) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - エチルフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

(26) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

20 (27) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

25 (28) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロ - 3 - フェニルフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア

ー8ーアザプロストー13ーエン、

(29) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ー(3ーエチルフェニル)ー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20ーオクタノールー5ーチアー8ーアザプロス

5 トー13ーエン、

(30) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ー(ナフタレンー2ーイル)ー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20ーオクタノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン、

10 (31) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ー(3ートリフルオロメトキシフェニル)ー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20ーオクタノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン、

(32) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)ー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20ーオクタノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン、

(33) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ーシクロプロピルー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20ーオクタノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン、

(34) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ーシクロヘキシルー5ー(4ーカルボキシチアゾールー2ーイル)ー1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20ーオクタノールー5ーチアー8ーアザプロストー13ーエン、

25

(35) (15 $\alpha$ , 13E)ー9ーオキソー15ーヒドロキシー16ー(4ーフ

- ルオロフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- 5 (36) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - シクロブチル - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- 10 (37) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- 15 (38) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - シクロヘプチル - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- (39) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (インダ - 2 - イル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- 20 (40) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- (41) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (7 - メチルナフタレン - 2 - イル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 -
- 25

アザプロスト-13-エン、

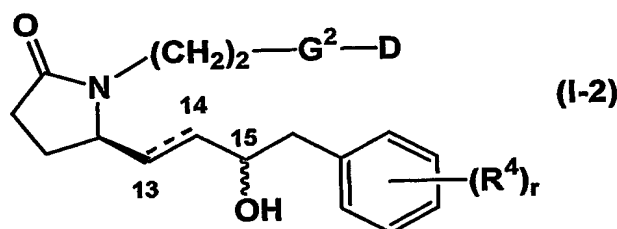
(42) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5, 10-ジチア-8-アザプロスト-13-エン酸、

5 (43) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-6-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

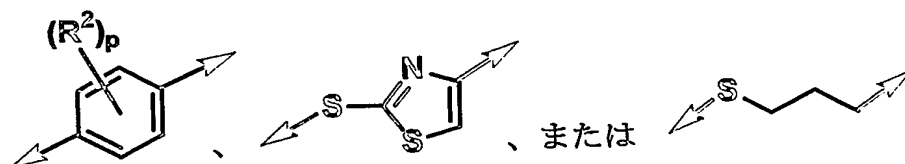
(44) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-6-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、および

10 (45) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-チオキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸からなる群から選ばれる前記3記載の化合物、

5. 一般式 (I-2)



(式中、G<sup>2</sup>は



(式中、左向きの矢印は-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-と結合し、右向きの矢印はDと結合することを表わす。)を表わし、R<sup>4</sup>は(1)ハロゲン原子、(2)C 1~4アルキル基、(3)C 1~4アルコキシ基、(4)1~5個のハロゲン原子によって置換されたC 1~4アルキル基、(5)1~5個のハロゲン原子によって置換されたC

- 1～4のアルコキシ基、(6)フェニル基、または(7)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、R<sup>4</sup>中の(6)フェニル基または(7)ヘテロ環は、1～3個の(a)ハロゲン原子、(b) C 1～4アルキル基、(c) C 1～4アルコキシ基および/または(d)ニトロ基で置換されていてもよく、rは1～5の整数を表わし、その他の記号は前記1記載の記号と同じ意味を表わす。)で示される前記1記載の化合物、
- 5 6. (1) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3, 5-ジメチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 10 (2) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 15 (3) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (4-フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 20 (4) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (5-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (5) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オク
- 25



タノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

(6) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オ

5 クタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

(7) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

10 (8) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

(9) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

(10) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 6-(2-フルオロ-1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

(11) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 6-(3-メチル-1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

25 (12) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5,

7-ジメチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

5 (13) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

10 (14) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

15 (15) (15 $\alpha$ ) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(2, 4-ジメチルフェニル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

(16) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(3, 4-ジメチルフェニル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

20 (17) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジフルオロフェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

25 (18) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(2-メチル-1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト

ー13-エン酸、

- (19) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (20) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (21) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (22) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6-(3-メトキシ-1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (23) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (24) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (25) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(フェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(26) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-フルオロフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、および

(27) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニル-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸からなる群から選ばれる前記5記載の化合物、

7. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬組成物、

8. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグを含有するEP4アゴニスト、

9. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするEP4介在性疾患の予防および/または治療方法、

10. EP4アゴニストを製造するための、前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグの使用、および

11. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグの製造方法に関する。

本明細書中、「C1~4アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C1~4アルキレン基」とは、メチレン、エチレン、トリ

メチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、「C 1～4 アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

5 本明細書中、「C 3～7 シクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を表わす。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を意味する。

10 本明細書中、環Bで示される「置換基を有していてもよいC 3～7 シクロアルキル基」における「置換基」とは、(1)ハロゲン原子、(2)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4 アルキル基、(3)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4 アルコキシ基、(4)C 1～4 アルコキシ基で置換されたC 1～4 アルキル基、(5)フェニル基、または  
15 (6)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、このうち(5)フェニル基または(6)ヘテロ環は、1～3個の(a)ハロゲン原子、(b)C 1～4 アルキル基、(c)C 1～4 アルコキシ基および/または(d)ニトロ基で置換されていてもよい。

本明細書中、R<sup>4</sup>で示される「1～5個のハロゲン原子によって置換された  
20 C 1～4 アルキル基」とは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、クロロエチル、ジクロ  
25 ロエチル、トリクロロエチル、テトラクロロエチル、ペンタクロロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、テトラフ

ルオロプロピル、ペンタフルオロプロピル、クロロプロピル、ジクロロプロ  
ピル、トリクロロプロピル、テトラクロロプロピル、ペンタクロロプロピル、  
フルオロブチル、ジフルオロブチル、トリフルオロブチル、テトラフルオロ  
ブチル、ペンタフルオロブチル、クロロブチル、ジクロロブチル、トリクロ  
5   ロブチル、テトラクロロブチル、ペンタクロロブチル基およびそれらの異性  
体である。

本明細書中、 $R^3$ で示される「1～5個のハロゲン原子によって置換されて  
いてもよいC 1～4アルキル基」とは、前記した「C 1～4アルキル基」ま  
たは $R^4$ で示される「1～5個のハロゲン原子によって置換されたC 1～4ア  
10   ルキル基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、 $R^4$ で示される「1～5個のハロゲン原子によって置換された  
C 1～4のアルコキシ基」とは、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、  
トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメ  
トキシ、プロモメトキシ、ジプロモメトキシ、トリプロモメトキシ、ヨード  
15   メトキシ、ジヨードメトキシ、トリヨードメトキシ、フルオロエトキシ、ジ  
フルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペン  
タフルオロエトキシ、クロロエトキシ、ジクロロエトキシ、トリクロロエト  
キシ、テトラクロロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、フルオロプロポキシ、  
ジフルオロプロポキシ、トリフルオロプロポキシ、テトラフルオロプロポキ  
20   シ、ペンタフルオロプロポキシ、クロロプロポキシ、ジクロロプロポキシ、  
トリクロロプロポキシ、テトラクロロプロポキシ、ペンタクロロプロポキシ、  
フルオロブトキシ、ジフルオロブトキシ、トリフルオロブトキシ、テトラフ  
ルオロブトキシ、ペンタフルオロブトキシ、クロロブトキシ、ジクロロブト  
キシ、トリクロロブトキシ、テトラクロロブトキシ、ペンタクロロブトキシ  
25   基等およびそれらの異性体である。

本明細書中、 $R^3$ で示される「1～5個のハロゲン原子によって置換されて

いてもよいC 1～4アルコキシ基」とは、前記した「C 1～4アルコキシ基」またはR<sup>4</sup>で示される「1～5個のハロゲン原子によって置換されたC 1～4アルコキシ基」と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、R<sup>3</sup>で示される「C 1～4アルコキシ基によって置換されたC 1～4アルキル基」とは、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル、プロポキシプロピル、ブトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシブチル、プロポキシブチル、ブトキシブチル基およびそれらの異性体である。
- 10 本明細書中、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>で示される「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環」としては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、
- 15 ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、
- 20 ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、
- 25 ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カル

- バゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キ  
サンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノ  
キサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミ  
ジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イ  
ミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリ  
5 ジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジ  
ン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、  
ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジ  
ヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒ  
10 ドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジア  
ゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オ  
キセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラ  
ヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロ  
オキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオ  
15 フェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、  
テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テト  
ラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テ  
トラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、  
テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テト  
20 ラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラ  
ヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾー  
ル（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、  
ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼ  
ピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキ  
25 サジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピ  
ン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリ







- ジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、  
テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、  
パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼ  
5 ピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチ  
アン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベ  
ンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ  
ヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベン  
ゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、  
パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パー  
10 ヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パー  
ヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パー  
ヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パー  
ヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、  
パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、  
15 パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パー  
ヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジ  
ヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、  
パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベ  
ンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾ  
20 ール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベ  
ンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジ  
ヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカ  
ルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒド  
ロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロ  
25 ジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラ  
ン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒ

ドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、8-アザー1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デカン、3-アザスピロ[5. 5]ウンデカン、1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]

5 デカン環等が挙げられる。

本明細書中、Yで示される「結合手」とは、 $-(CH_2)_2-$ とGが直接結合することを意味する。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように、  
 10 記号  はα配置で置換していることを表わし、 はβ配置で置換していることを表わし、 はα配置、β配置またはそれらの任意の比の混合物であることを表わし、 は、α配置とβ配置の任意の比の混合物であることを表わす。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。  
 15 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極  
 20 性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬理学的に許容される塩が好ましい。

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、ア  
 25 ミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

塩は水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウ

ム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、薬学的に許容される有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。

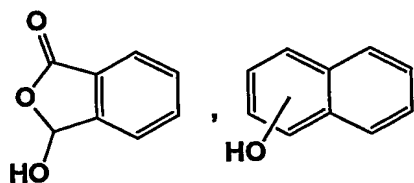
溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水和物、アルコール系(例えば、エタノール等)の溶媒和物が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩はすべて好ましい。具体的には、実施例に記載した化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

本発明化合物は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号(米国特許第 4,054,736 号)、同 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接

化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用するのに好ましい。

- 一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。また、前記カルボキシ基
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- は、例えば



等のアルコールまたはフェノールでエステル化されていてもよい。このアルコールまたはフェノールはカルボキシ基等で置換されていてもよい。

- これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは溶媒和物および非溶媒和物のいずれであってもよい。

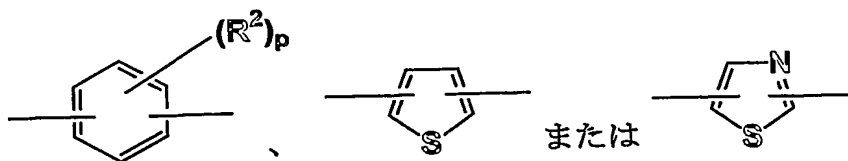
本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、 $EP_4$  アゴニスト作用を持っていればよく、選択的な  $EP_4$  アゴニストであっても、非選択的な  $EP_4$  アゴニストであっても構わない。好ましくは、選択的な  $EP_4$  アゴニストである。

- 10 本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、13-14 位は二重結合であるものが好ましい。

本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、15 位の水酸基は、 $\alpha$  配置であるものが好ましい。

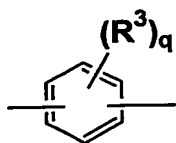
- 本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、環 A、  
15 環 B、D、G、T、X、Y、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が表わすそれぞれの基は、いずれも好ましく、特に以下に記載したものが好ましい。

本発明において、一般式 (I) 中、環 A としては



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) が好ましい。

- 20 本発明において、一般式 (I) 中、環 B としては



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)が好ましい。

本発明において、一般式 (I) および (I-2) 中、DとしてはCOOR<sup>1</sup>が好ましい。

- 5 本発明において、一般式 (I) 中、Gとしては環A、トリメチレン基またはテトラメチレン基が好ましい。

本発明において、一般式 (I) および (I-1) 中、Tとしては酸素原子および硫黄原子が好ましい。

- 本発明において、一般式 (I) および (I-1) 中、Xとしては-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-が好ましい。

- 10 本発明において、一般式 (I) 中、Yとしては結合手または-S-が好ましい。

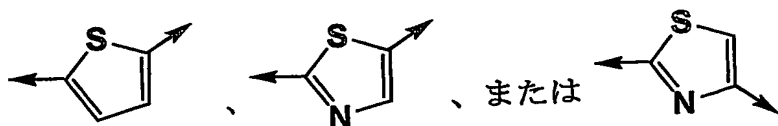
本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、R<sup>1</sup>としては水素原子、メチル基またはイソプロピル基が好ましい。

- 15 本発明において、一般式 (I) 中、R<sup>2</sup>としてはフッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基が好ましい。

本発明において、一般式 (I) 中、R<sup>3</sup>としてはフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基またはメトキシメチル基が好ましい。

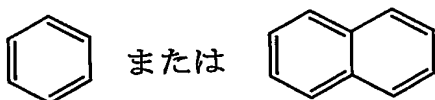
- 20 本発明において、一般式 (I-1) 中、環A<sup>1</sup>、環B<sup>1</sup>およびG<sup>1</sup>が表わすそれぞれの基は、いずれも好ましく、特に以下に記載したものが好ましい。

本発明において、一般式 (I-1) 中、環A<sup>1</sup>としては



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) が好ましい。

本発明において、一般式 (I-1) 中、環  $B^1$  としては

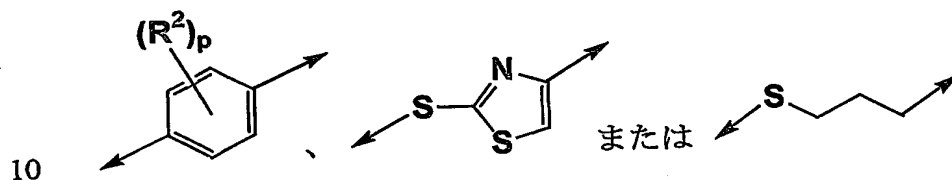


が好ましい。

- 5 本発明において、一般式 (I-1) 中、 $G^1$  としては環  $A^1$ 、トリメチレン基またはテトラメチレン基が好ましい。

本発明において、一般式 (I-2) 中、 $G^2$  および  $R^4$  が表わすそれぞれの基は、いずれも好ましく、特に以下に記載したものが好ましい。

本発明において、一般式 (I-2) 中、 $G^2$  としては



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) が好ましい。

本発明において、一般式 (I-2) 中、 $R^4$  としてはフッ素原子、メチル基、トリフルオロメトキシ基、フェニル基またはヘテロ環が好ましい。

- 15 本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、 $n$  は 1 または 2 が好ましい。

本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、 $p$  は 0 または 1 が好ましい。

本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、 $q$  は 1 または 2 が好ましい。

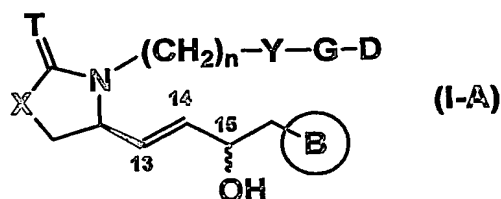
- 20 本発明において、一般式 (I)、(I-1) および (I-2) 中、 $r$  は 1 または 2 が好ましい。

本発明において、実施例に記載されている化合物はすべて好ましい。

[本発明化合物の製造方法]

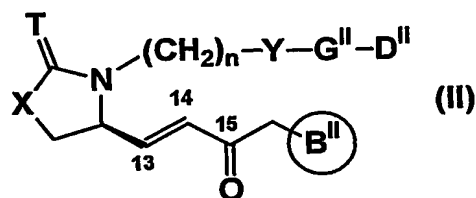
- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、例えば、WO03/009872 に記載された方法、以下に示す方法、これらに準ずる公知の方法を適宜改良した方法または実施例に示す方法で製造することができる。なお、以下の製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記
- 5 した一般式 (I) で示される化合物の塩として記載したものが用いられる。

[1] 一般式 (I) で示される化合物のうち、13-14位が二重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-A)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。
- 10

一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (II)



- (式中、B<sup>II</sup>、D<sup>II</sup>およびG<sup>II</sup>は、B、DおよびGと同じ意味を表わすが、B<sup>II</sup>、D<sup>II</sup>およびG<sup>II</sup>によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は必要に応じて保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。
- 15

- 上記還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサラン等) 中、還元剤 (ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメ
- 20



チルスルフィド錯体、ジボラン等) および不斉誘起剤 ((R) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン、(S) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン等) の存在下、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護

5 反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、

10 (5) 金属を用いた脱保護反応、

(6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物を用いて、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

20 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4 - ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等)、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (例えば、臭化水素/酢酸等) 中、2, 2, 2 - トリフルオロエタ  
25 ノールの存在下または非存在下、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒 (例えば、エーテル系

- (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、
- 5 アミド系(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。
- 10 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。
- (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒(例えば、酢酸、pH 4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒と
- 15 の混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃の温度で行なわれる。
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応は、例えば有機溶媒(例えば、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの
- 20 混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(例えば、トリフェニルホスフィン等)の存在
- 25 下または非存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(例えば、トリフェニルホスフィン)パラジ

ウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

10 水酸基の保護基としては、例えばメチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、  
15 *p*-メトキシベンジル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

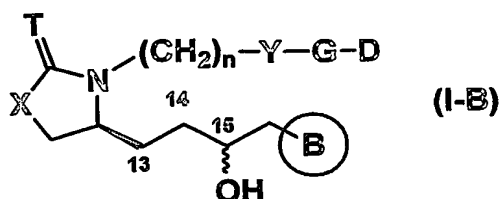
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-  
20 ル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、  
25 メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基等が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、前記したプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシスに記載されたものが用いられる。

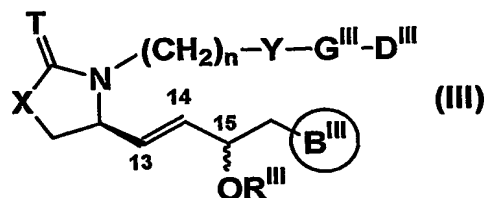
- 5 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

[2] 一般式 (I) で示される化合物のうち、13-14位が一重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-B)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (I-B) で示される化合物は、一般式 (III)



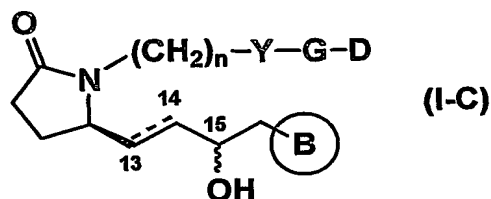
- 15 (式中、B<sup>III</sup>、D<sup>III</sup>およびG<sup>III</sup>は、B、DおよびGと同じ意味を表わすが、B<sup>III</sup>、D<sup>III</sup>およびG<sup>III</sup>によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は必要に応じて保護されているものとする。R<sup>III</sup>は水素原子、または水酸基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を水素付加反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 20 水素付加反応は公知であり、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、ア

- ルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（N, N-ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

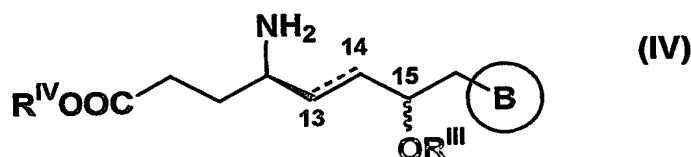
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- [3] 一般式（I）で示される化合物のうち、Tが酸素原子を表わし、かつXが-CH<sub>2</sub>-基を表わす化合物、すなわち一般式（I-C）



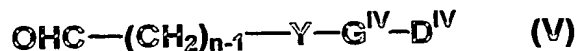
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式（I-C）で示される化合物は、一般式（IV）



15

（式中、R<sup>IV</sup> はカルボン酸の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式（V）



- （式中、D<sup>IV</sup> および G<sup>IV</sup> は、D および G と同じ意味を表わすが、D<sup>IV</sup> および G<sup>IV</sup> によって表わされる基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は必要に応じて保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、

必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

還元のアミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（酢酸エチル、ジクロロエタン、塩化メチレン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシ  
5 ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等）の存在下、  
-15～100℃の温度で行なわれるか、または有機溶媒（酢酸エチル、ジクロロエタン、塩化メチレン、メタノール、エタノール、酢酸およびこれらの混合物等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～80℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

本発明で用いられる、一般式 (II)、(III)、(IV) および (V) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive  
15 Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうこと  
20 ができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常  
25 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂

脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[毒性]

- 5 一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグの毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

産業上の利用可能性

10 [医薬品への適応]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は PGE 受容体のサブタイプである EP<sub>4</sub> 受容体に対し、特異的かつ強力に作用するため、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、関節炎、肺障害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝障害、急性肝炎、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、緑内障等の疾患の予防および／または治療に有用であると  
15 考えられている。また、EP<sub>4</sub> 受容体は粘膜保護作用にも関与しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、EP<sub>4</sub> 受容体は発毛および育毛作用にも関与しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療にも有用であると考え  
20 られる。また、EP<sub>4</sub> 受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化（促進）剤としても有用であると考えられる。

さらに、 $EP_4$ 受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、(1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、(2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）および(3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

また、 $EP_4$ 受容体は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用に関与しており、 $EP_4$ 受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

$EP_4$ に選択的に結合する化合物は、 $EP_1$ によると考えられる発痛作用、 $EP_3$ によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

また、一般式(I)で示される化合物の中には、 $EP_4$ 受容体に結合し、かつ、 $EP_2$ 受容体にも結合する化合物も含まれている。 $EP_2$ 受容体に結合する化合物は、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、早産、流産、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺障害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝障害、急性肝炎、ショック、腎炎、腎



- 不全、循環器系疾患（高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等）、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、
- 5 難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ペーজেット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等）等の予防および／または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等
- 10 の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

$EP_4$ および $EP_2$ 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患においての相加または相乗効果が期待できる。

- 15 一般式（I）で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグは、
- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
  - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 20 3) その化合物の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投
- 25 与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、

他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補

5 完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式 (I) で示される化合物の骨疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、ビスホスホネート製剤、ビタミン D 製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系  
10 製剤、タンパク同化ステロイド薬、ビタミン K 製剤、カテプシン K 阻害薬、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および／または喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の  
15 薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、ステロイド薬、 $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキササン合成酵素阻害薬、トロンボキササン  $A_2$  受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害薬、メタロ  
20 プロテアーゼ阻害薬、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテアーゼ阻害薬、免疫抑制薬、非ステロイド系  
25 抗炎症薬 (NSAID)、ステロイド薬、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の勃起不全に対する予防および／または治

療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物のショックに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、エラ

5 スターゼ阻害薬等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、一酸化窒素合成酵素阻害薬、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害薬、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、エラスターゼ阻害薬、インターロイキン 8 拮抗

10 薬等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ア

15 ンギオテンシン II 拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン II 拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ホスホ

20 ジエステラーゼ 4 阻害薬、利尿薬等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト (商品名アリフロ)、Bay 19-8004、NIK-616、シパムフィリン (BRL-61063)、アチゾラム (CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、

25 D-4396、IC-485 等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬としては、例えば、シルденаフィル等が挙

げられる。

- ビスホスホネート製剤としては、例えば、アレンドロネートナトリウム、クロドロネート二ナトリウム、パミドロネート二ナトリウム、エチドロネート二ナトリウム、イバンドロネート、インカドロネート二ナトリウム、ミノドロネート、オルパドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

カルシトニン製剤としては、例えば、カルシトニン、エルカトニン等が挙げられる。

- プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>およびEP<sub>4</sub>）、PGD受容体（DP）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）等が挙げられる。

- ステロイド薬としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射薬としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコル

チゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメサゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメサゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメサゾン等が挙げられる。吸入薬としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

$\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、برانلカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-364

96、B I I L-284、ONO-4057等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

10 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、  
15 アクリバスチン等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）等が挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト（商品名アイピーディ）等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、  
25 塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸

L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

成長因子としては、例えば、線維芽細胞成長因子（FGF）、血管内皮成長因子（VEGF）、肝細胞成長因子（HGF）、インシュリン様成長因子等が挙げられる。

- 5 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、プフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、
- 10 インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、
- 15 アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピロー
- 20 N、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

利尿薬としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

- 25 一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。  
他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 n g から 1 0 0 m g の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 n g から 1 0 m g の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 2 4 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、



安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆して

5 いてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤

10 は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含も有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

15

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油

20

25

- (ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、
- 5 動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
- 10 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロ
- 15 パノールアミン等)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例え
- 20 ば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(ポリオキシエチ
- 25 レンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、

保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 噴霧剤、吸入剤、スプレー剤およびエアゾル剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤、または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であつてもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 5      例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して製造される。

- 10     吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して製造される。

- 15     吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### [局所への適用]

- 20     本発明の局所投与としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位へ  $E P_4$  アゴニストを局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

- 25     本発明の持続性製剤としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位で、 $E P_4$  アゴニストを持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、

ナノスフェア製剤等)、埋め込み製剤(例えば、フィルム製剤等)等が挙げられる。

- 本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式(I)で示される化合物、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤との併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

- 本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジルーL-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

- 本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000から約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000から約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50(w/w)が好ましく、特に約90/10から50/50(w/w)

／w) が好ましい。乳酸－グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約 5,000 から約 100,000 が好ましい。さらに好ましくは約 10,000 から 80,000 である。乳酸－グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式 (I) で示される化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約 0.2 から 10,000 倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約 1 から 1,000 倍 (重量比)、さらに好ましくは約 1 から 100 倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えば水中乾燥法 (例えば、o/w 法、w/o/w 法等)、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法 (o/w 法) と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

(1) 水中乾燥法 (o/w 法) 本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が 120℃以下であることが好ましい。有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、脂肪族エステル (例えば、酢酸エチル等)、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類 (アセトン等) 等が挙げられる。これらは 2 種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましい有機溶媒は、塩化メチレンおよびアセトニトリルであり、特に塩化メチレンが好ましい。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約 0.01～約 80% (v/w) から選ばれる。好ましくは約 0.1～約 70% (v/w)、さらに好まし

くは約1～約60% (v/w) である。

- このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、一般式 (I) 化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を、添加し溶解させる。この一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤との併用剤の添加量は、薬物の種類、骨形成における作用機作および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約0.001～約90% (w/w)、好ましくは約0.01～約80% (w/w)、さらに好ましくは約0.3～30% (w/w) である。
- 10 次いで、このようにして製造された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、攪拌機、乳化機などを用いて o/w エマルジョンを形成させる。この際の水相体積は一般的には油相体積の約1～約10,000倍から選ばれる。さらに好ましくは、約2～約5,000倍から選ばれる。特に好ましくは、約5～約2,000倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定な o/w エマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳
- 15 化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらは適宜組み合わせて使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、好
- 20 ましくは約0.001～約20% (w/w) である。さらに好ましくは約0.01～約10% (w/w)、特に好ましくは約0.05～約5% (w/w) である。

- 油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。方法としては、攪拌機、あるいはマグネチックスターラー等で攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行なう。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいはろ過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している
- 25



遊離の一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース等）を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記した o/w 法においては、一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に分散させる方法、すなわち s/o/w 法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

(2) 噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物と一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを製造する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、o/w エマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤（マンニトール、ラクトース、ゼラチン等）の水溶液を別ノズルより噴霧することも有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、必要があれば加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分及び溶媒の除去をより完全に行なう。

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物と一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合物と一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤（セルロース類、ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化したもの等がある。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

- また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、
- 5 臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等）などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン
- 10 脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール 8 1 2 等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

- マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として
- 15 約 0.1～約 300  $\mu\text{m}$  の範囲が挙げられる。好ましくは、約 1～150  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは、約 2～100  $\mu\text{m}$  の範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注
- 20 射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

- 本発明の医薬組成物は、一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I)
- 25 で示される化合物と他の薬剤との併用剤の作用が徐放性を有し、生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常 1 週から

3カ月の徐放期間を有するので、骨低下疾患等に用いることができる。これらの中で特に骨折患者の場合、患部を固定しギプスなどで覆うことが多いため、頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の医薬組成物は特に有効である。

- 5 本発明の医薬組成物の投与量は、一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤との併用剤の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、一般式（I）で示される化合物、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤との併用剤の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして骨折部位に使用する
- 10 場合、1回当りの投与量として、成人（体重50kg）当たり、有効成分として約0.001mgから500mg、好ましくは約0.01mgから50mgを1週間乃至3カ月に1回投与すればよい。

#### [発明の効果]

- 本発明化合物は、サブタイプEP<sub>4</sub>受容体に特異的に結合し、その他のサブ
- 15 タイプEP<sub>1</sub>、EP<sub>3</sub>等には、ほとんど結合しない。そのため、EP<sub>1</sub>によると考えられる発痛作用、EP<sub>3</sub>によると考えられる子宮収縮作用等がないため、それらの作用に伴う副作用が発生しないという利点がある。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 20 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 25 NMRデータは特記しない限り<sup>1</sup>H-NMRのデータである。またカッコ内は測定に使用した溶媒を示すが、記載のない場合は、重クロロホルム（CDCl<sub>3</sub>）

を用いて測定した。

本明細書に記載したすべての化合物は、IUPACが推奨する有機化学命名法に則り命名したか、またはACD/Name (Advanced Chemistry Development Inc.社製)を用いて命名した。

5

#### 実施例 1 :

(4 R, 5 E) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 7 - オキソ - 8 - (3, 5 - ジメチルフェニル) オクト - 5 - エン酸・エチルエステル

ジメチル (2 - オキソ - 3 - (3, 5 - ジメチルフェニル) プロピル)

- 10 ホスホネート (373 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、0℃で、60%水素化ナトリウム (50 mg) を加えた。混合物を1時間攪拌した後、エチル (4 R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ホルミルブタノエート (298 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。反応液にメチル・tert - ブチルエーテルと水を加えた後、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (300 mg) を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 実施例 2 :

(4 R, 5 E, 7 S) - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 7 - ヒドロキシ - 8 - (3, 5 - ジメチルフェニル) オクト - 5 - エン酸・エチルエステ

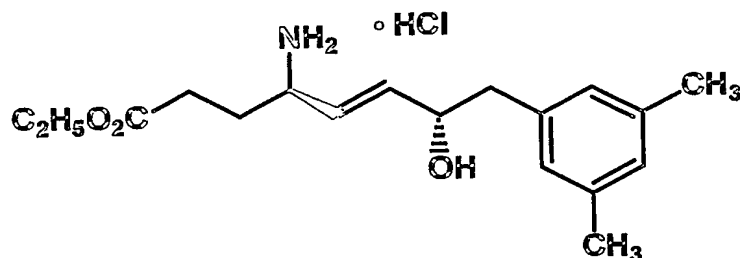
25 ル

実施例 1 で製造した化合物 (295 mg) のテトラヒドロフラン (7.3 ml)

- 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、0℃で、1.0mol/L (R) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジンのトルエン溶液 (0.22ml) を加えた後、1.0mol/L ボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (0.45ml) を滴下した。45分間攪拌した後、更に 1.0mol/L (R) - 2 -
- 5 メチル - CBS - オキサザボロリジンのトルエン溶液 (0.22ml) と 1.0mol/L ボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (0.45ml) を滴下した。反応混合物を 0℃で 20分間攪拌した。反応混合物に少量のメタノールと水を加え、室温まで昇温した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
- 10 マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 : 1) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (251mg) を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- NMR :  $\delta$  6.87, 6.82, 5.72, 5.57, 4.50, 4.33, 4.17-4.09, 2.79, 2.67, 2.32, 2.30,
- 15 1.90-1.63, 1.44, 1.26。

### 実施例 3 :

(4R, 5E, 7S) - 4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 8 - (3, 5 - ジメチルフェニル) オクト - 5 - エン酸・エチルエステル・塩酸塩



20

実施例 2 で製造した化合物 (243mg) のエタノール (1ml) 溶液に、0℃で、4N 塩化水素 / ジオキサン溶液 (0.5ml) を滴下した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して、下記物性値を有する標題化

物（205mg）を得た。本品はこれ以上精製することなくそのまま次の反応に用いた。

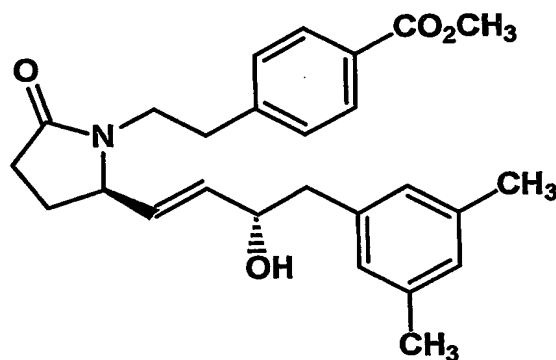
TLC：R<sub>f</sub> 0.29（クロロホルム：メタノール：酢酸＝9：1：0.1）；

NMR： $\delta$  6.83, 5.90, 5.54, 4.40-4.34, 4.14, 3.76-3.68, 2.82-2.67, 2.27, 2.26,

5 2.10-1.94, 1.85-1.72, 1.26。

#### 実施例4：

（15 $\alpha$ , 13E）-1, 6-（1, 4-インターフェニレン）-9-オキ  
 ソー15-ヒドロキシ-16-（3, 5-ジメチルフェニル）-2, 3, 4,  
 10 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン  
 酸・メチルエステル



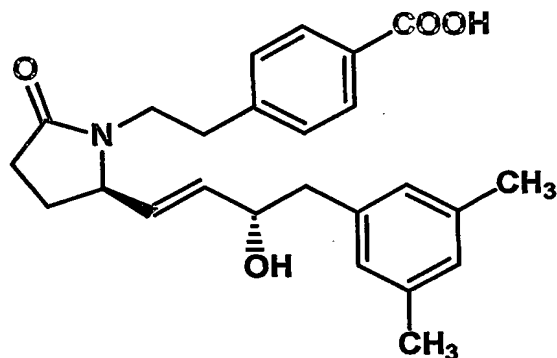
実施例3で製造した化合物（195mg）の無水テトラヒドロフラン（2  
 ml）溶液に、アルゴンガス雰囲気下、メチル（4-ホルミルメチル）ベ  
 ンゾエート（122mg）の無水テトラヒドロフラン（2ml）溶液を加え  
 15 た。反応液を1時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1  
 70mg）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで  
 抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ  
 ムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
 ー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3→1：20）によって精製して、下記物  
 20 性値を有する本発明化合物（136mg）を得た。

TLC : R f 0.49 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.96, 7.22, 6.89, 6.82, 5.62, 5.36, 4.34, 3.91, 3.77-3.69, 3.07-2.98, 2.93-2.70, 2.40-2.05, 2.29, 1.71-1.50, 1.26.

## 5 实施例 5 :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 2, 3, 4,  
 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン  
 酸



10

実施例 4 で製造した化合物 (130 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (4 ml) とメタノール (4 ml) の混合溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にメチル・tert-ブチルエーテルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層に 2 N 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 1 → 20 : 1) によって精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (125 mg) を得た。

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  8.00, 7.24, 6.88, 6.82, 5.64, 5.38, 4.37, 3.82-3.70, 3.62, 3.10-3.01,

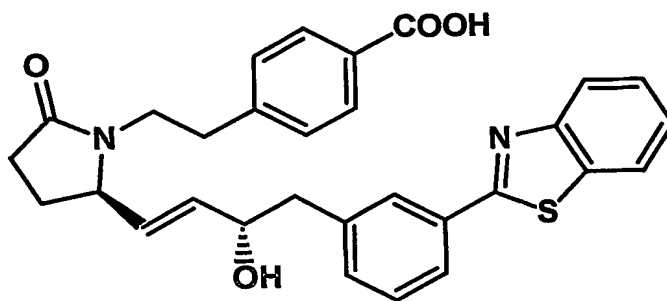
2.94-2.69, 2.40-2.25, 2.29, 2.18-2.06, 1.72-1.60。

実施例 5 (1) ~ 5 (26) :

ジメチル (2-オキソ-4-(3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) ホ  
5 スホネートの代わりに相当するホスホネート誘導体を、メチル (4-ホル  
ミルメチル) ベンゾエートの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、  
実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 4 → 実施例 5 と同様の操作をし、以  
下の本発明化合物を得た。

10 実施例 5 (1) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキ  
ソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (ベンゾチアゾール-2-イル) フェ  
ニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザ  
プロスト-13-エン酸



15

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

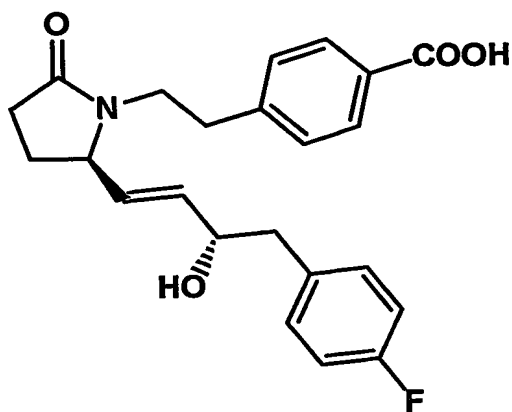
NMR :  $\delta$  8.18-7.86, 7.62-7.10, 5.61, 5.32, 4.46-4.40, 3.76-3.62, 3.07-2.98, 2.93,  
2.87-2.75, 2.44-2.22, 2.14-2.02, 1.79, 1.67-1.55。

20 実施例 5 (2) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキ  
ソ-15-ヒドロキシ-16 - (4-フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5,



17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム:メタノール=10:1);

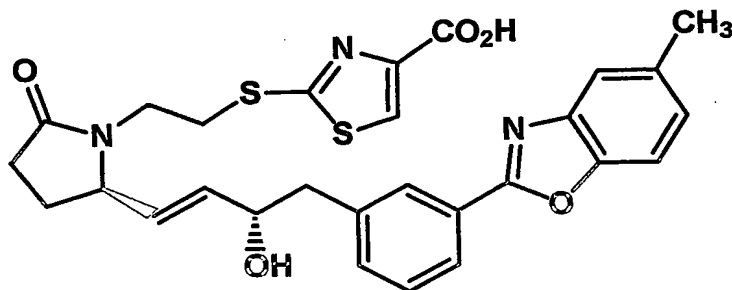
NMR:  $\delta$  1.64, 2.11, 2.34, 2.83, 2.98, 3.75, 4.34, 5.35, 5.59, 6.97, 7.16, 7.24, 7.99.

5

実施例 5 (3):

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-メチルベンゾチアゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタ

10 ノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



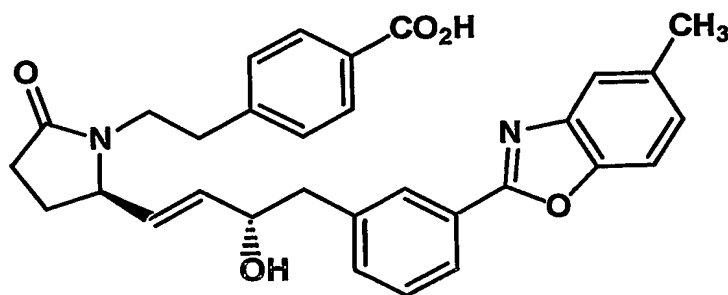
TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム:メタノール=5:1);

NMR:  $\delta$  8.47, 8.14, 8.04, 7.65, 7.52-7.36, 7.21, 5.94, 5.81, 4.63, 4.17, 3.55-3.24, 3.00, 2.84, 2.51, 2.46-2.18, 1.81.

15

実施例 5 (4):

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (5 - メチルベンゾオキサゾール - 2  
 - イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノ  
 ル - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



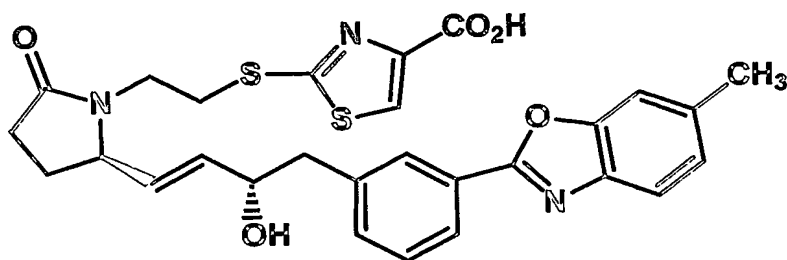
5

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.05, 7.98, 7.81, 7.63, 7.57, 7.46, 7.25-7.18, 5.65, 5.29, 5.05, 4.29, 3.83, 3.46, 2.90-2.60, 2.43, 2.26-1.95, 1.51.

#### 10 実施例 5 (5) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (6 -  
 メチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシ  
 チアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オク  
 タノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン



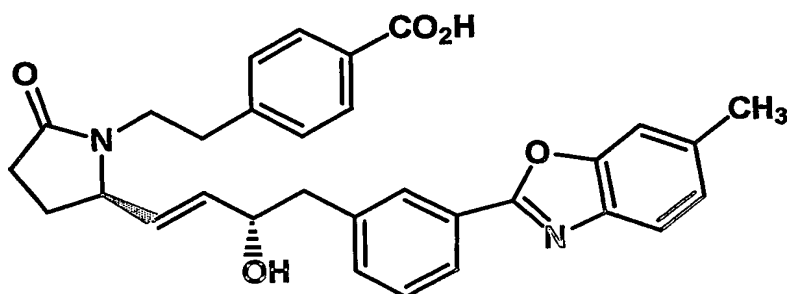
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  1.75, 2.33, 2.90, 3.34, 3.60, 4.19, 4.49, 5.62, 5.92, 7.20, 7.42, 7.66, 8.05, 8.20.

## 実施例 5 (6) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (6 - メチルベンゾオキサゾール - 2  
 - イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノ  
 5 ル - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

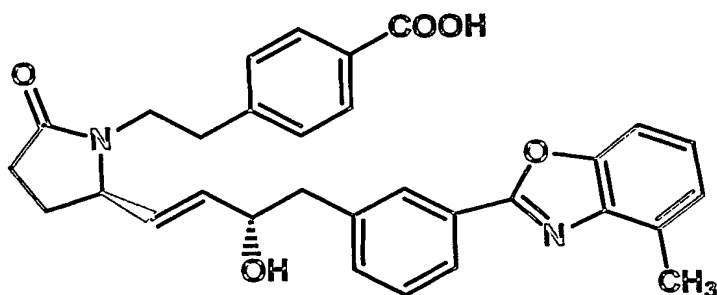


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  1.62, 2.21, 2.52, 2.85, 3.70, 4.42, 5.35, 5.62, 7.20, 7.42, 7.62, 7.95, 8.08.

## 10 実施例 5 (7) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - メチルベンゾチアゾール - 2 -  
 イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノル  
 - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



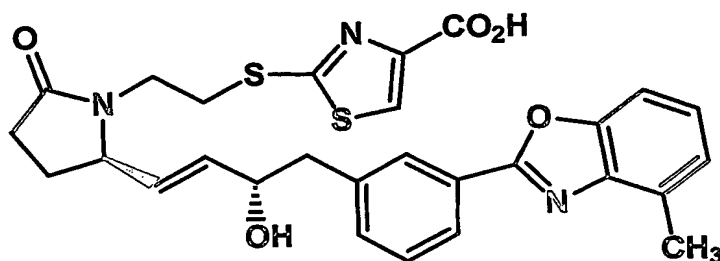
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.65, 2.10, 2.30, 2.67, 2.77, 2.95, 3.69, 4.43, 5.34, 5.62, 7.22, 7.41, 7.95,  
 8.11.

## 実施例 5 (8) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-  
 メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシ  
 5 チアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オク  
 タノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

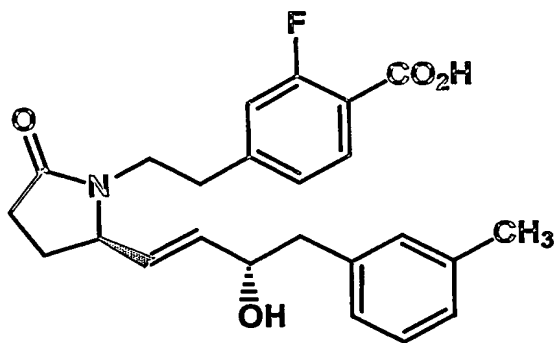


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.74, 2.24, 2.37, 2.68, 2.91, 3.29, 3.40, 3.63, 4.20, 4.43, 5.53, 5.88, 7.17,  
 10 7.27, 7.35, 7.44, 8.08, 8.16.

## 実施例 5 (9) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6-(2-フルオロ-1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-2,  
 15 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-1  
 3-エン酸

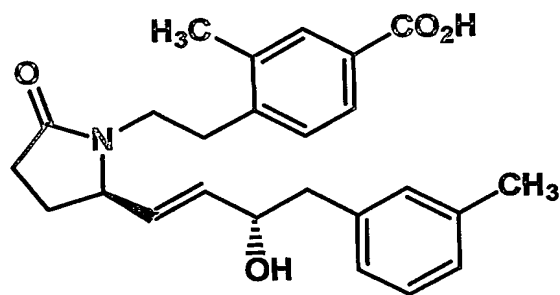


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.90, 7.19, 7.09-6.91, 5.67, 5.40, 4.40, 3.83, 3.71, 3.02, 2.90-2.73, 2.44-2.25, 2.33, 2.14, 1.67.

実施例 5 (10) :

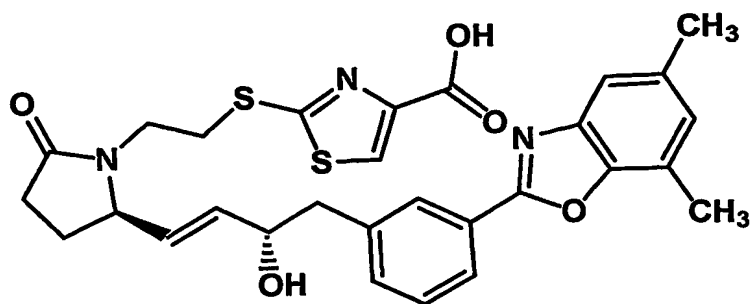
- 5 (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (3-メチル-1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.88, 7.84, 7.23-7.15, 7.07-6.97, 5.64, 5.41, 4.37, 3.81, 3.68, 3.06-2.71, 2.48-2.27, 2.38, 2.32, 2.15, 1.68.

実施例 5 (11) :

- 15 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5, 7-ジメチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

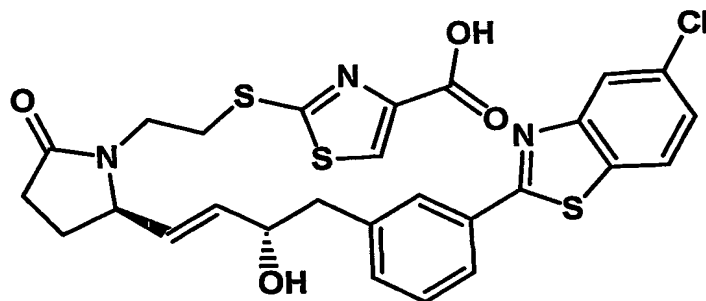


TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=50:10:1) ;

NMR:  $\delta$  1.81, 2.39, 2.83, 3.01, 3.39, 4.15, 4.63, 5.81, 7.01, 7.42, 8.06, 8.14, 8.48.

#### 5 実施例 5 (12) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) - 5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



10

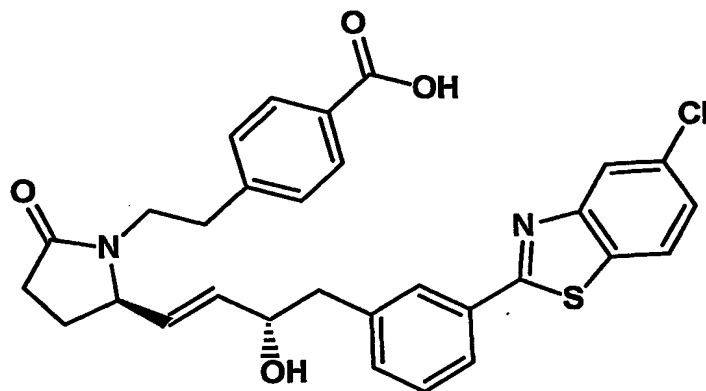
TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム:メタノール:酢酸=50:10:1) ;

NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.55, 2.11, 2.83, 3.20, 3.55, 4.10, 4.25, 5.05, 5.33, 5.72, 7.45, 7.90, 8.15, 8.31.

#### 15 実施例 5 (13) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6- (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール

－ 8 － アザプロスト－ 13 － エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 50 : 10 : 1) ;

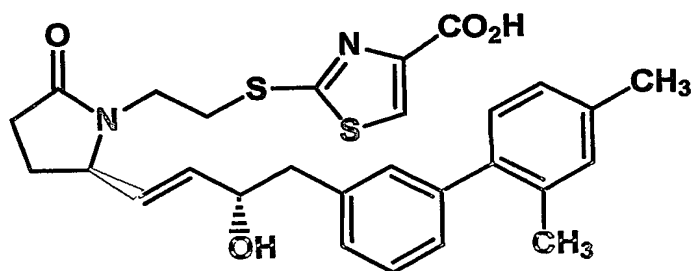
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.52, 2.09, 2.73, 3.46, 3.85, 4.28, 5.06, 5.29, 5.66, 7.20,

5 7.43, 7.51, 7.81, 7.92, 8.11, 8.18。

実施例 5 (14) :

(15α)－ 9－オキソ－ 15－ヒドロキシ－ 16－ (3－ (2, 4－ジメ  
チルフェニル) フェニル)－ 5－ (4－カルボキシチアゾール－ 2－イル)

10 － 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20－オクタノール－ 5－チア－ 8－  
アザプロスト－ 13－エン



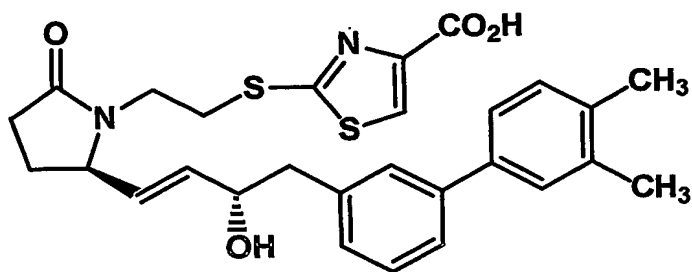
TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 7 : 1) ;

NMR : δ 1.74, 2.23, 2.33, 2.36, 2.88, 3.24, 3.71, 4.12, 4.44, 5.53, 5.82, 7.15, 7.35,

15 8.07。

実施例 5 (15) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(3,4-ジメチルフェニル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,2,3,4,17,18,19,20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



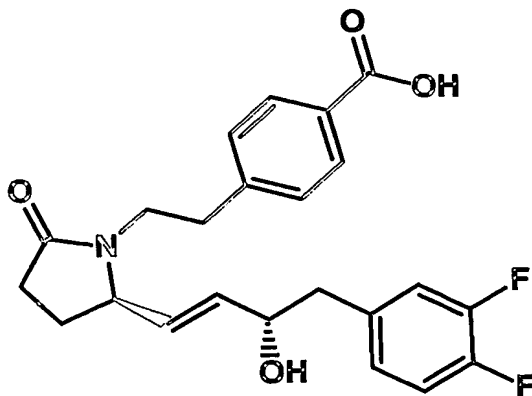
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム:メタノール=7:1);

NMR:  $\delta$  1.70, 2.30, 2.31, 2.33, 2.91, 3.13, 3.24, 3.68, 4.10, 4.46, 5.50, 5.82, 7.15, 7.40, 8.06.

#### 10 実施例5 (16):

(15 $\alpha$ , 13E) - 1,6-(1,4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,3,4,5,17,18,19,20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸



15

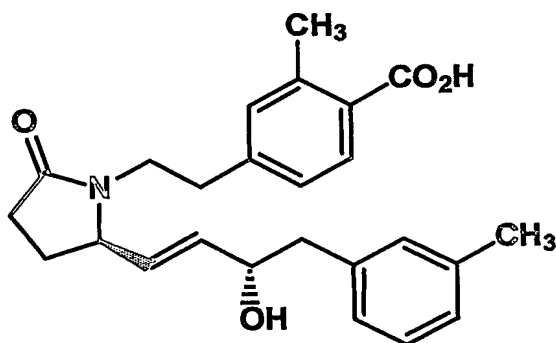
TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル:メタノール=10:1);

NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.64, 2.23, 2.86, 3.65, 3.92, 4.29, 5.36, 5.64, 7.07, 7.28, 7.94.



## 実施例 5 (17) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (2-メチル-1, 4-インターフェニレン)  
 - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-2, 3,  
 5 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-  
 エン酸

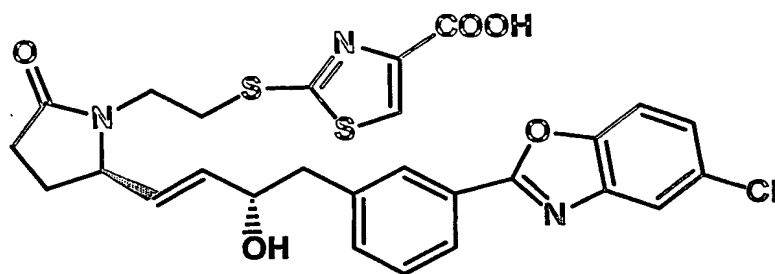


TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.97, 7.19, 7.10-6.98, 5.63, 5.40, 4.39, 3.82-3.68, 3.00, 2.90-2.69, 2.62,  
 10 2.45-2.26, 2.32, 2.12, 1.67.

## 実施例 5 (18) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-  
 クロロベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシ  
 15 チアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オク  
 タノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

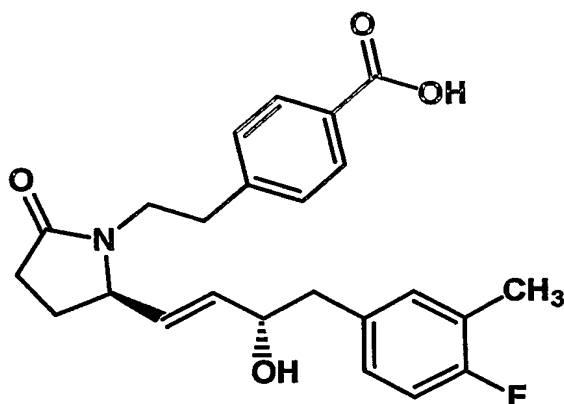


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 6 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.78, 2.34, 2.87, 2.99, 3.29, 3.45, 4.15, 4.60, 5.75, 5.93, 7.44, 7.83, 8.05, 8.12, 8.38.

実施例 5 (19) :

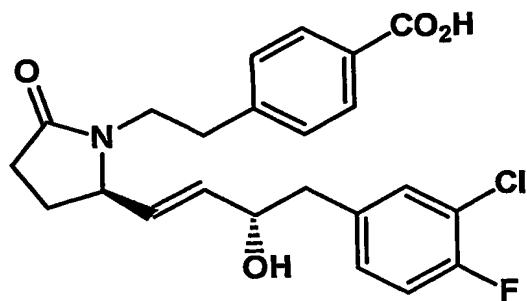
- 5 (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキ  
 ソー15-ヒドロキシー16-(3-メチル-4-フルオロフェニル)-2,  
 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-1  
 3-エン酸



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  1.65, 2.24, 2.88, 3.77, 4.33, 5.38, 5.62, 6.96, 7.26, 8.01.

実施例 5 (20) :

- (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキ  
 15 ソー15-ヒドロキシー16-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,  
 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-1  
 3-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

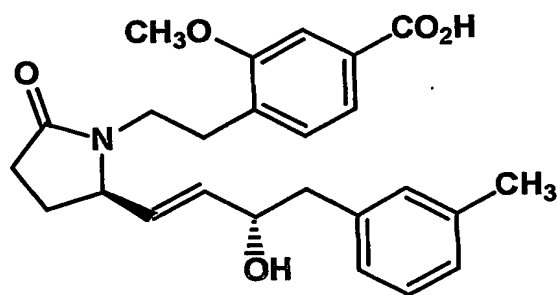
NMR :  $\delta$  8.01, 7.29-7.23, 7.06, 5.60, 5.37, 4.36, 3.92-3.72, 3.06-2.71, 2.45-2.25, 2.12, 1.61.

5

実施例 5 (21) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (3-メトキシ-1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-1

10 3-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

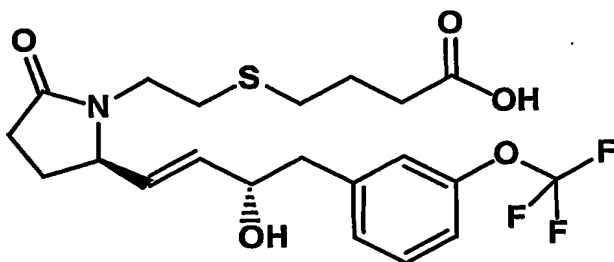
NMR :  $\delta$  7.62, 7.53, 7.21-7.15, 7.08-6.96, 5.63, 5.40, 4.38, 3.88, 3.88-3.63, 3.04, 2.97-2.73, 2.43-2.25, 2.32, 2.11, 1.66.

15

実施例 5 (22) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-トリフルオロメトキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ

アー8-アザプロスト-13-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

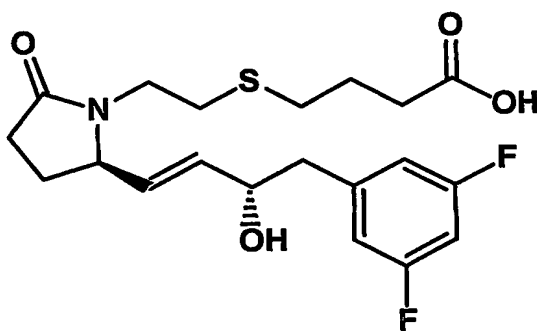
NMR :  $\delta$  7.34, 7.17-7.07, 5.75, 5.52, 4.44, 4.12, 3.63, 2.97, 2.87, 2.67-2.33, 2.22,

5 1.98-1.82, 1.69。

実施例5 (23) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8

10 -アザプロスト-13-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  6.80-6.64, 5.75, 5.52, 4.43, 4.13, 3.64, 2.99, 2.87, 2.70-2.37, 2.23,

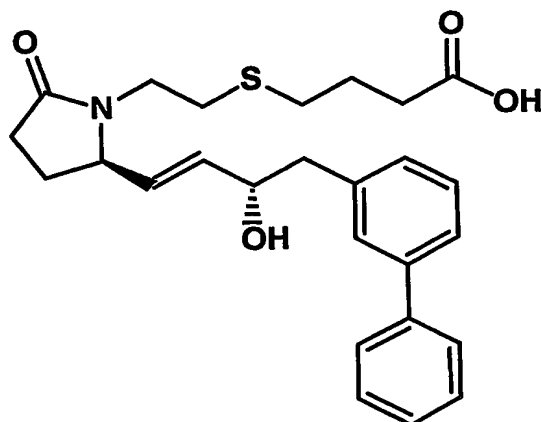
1.98-1.82, 1.70。

15

実施例5 (24) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (フェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-

アザプロストー１３－エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

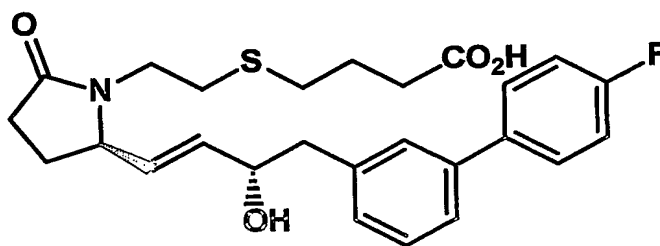
NMR :  $\delta$  7.59-7.55, 7.49-7.33, 7.17, 5.76, 5.46, 4.45, 4.09, 3.57, 2.98-2.82,

5 2.61-2.26, 2.18, 1.92-1.78, 1.63。

実施例 5 (25) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-フルオロフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5

10 -チア-8-アザプロストー１３－エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

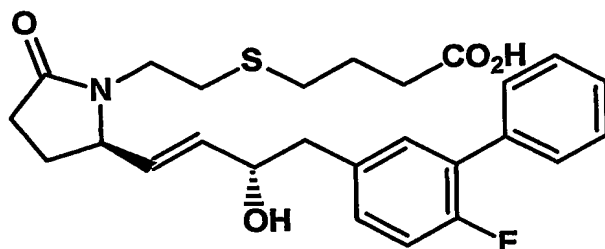
NMR :  $\delta$  7.56-7.51, 7.45-7.35, 7.20-7.10, 5.78, 5.50, 4.47, 4.10, 3.59, 3.00-2.86, 2.61-2.30, 2.21, 1.97-1.80, 1.67。

15

実施例 5 (26) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニ

ル-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-  
チア-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=7:1) ;

- 5 NMR:  $\delta$  7.56-7.51, 7.48-7.34, 7.28, 7.18-7.06, 5.77, 5.51, 4.43, 4.11, 3.61, 2.95, 2.87, 2.61-2.33, 2.21, 1.95-1.78, 1.67.

#### 実施例 6 :

- (4R)-4-( {[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -  
1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- アルゴンガス雰囲気下、(4S)-4-(ヒドロキシメチル) -1, 3-  
オキサゾリジン-2-オン (34.1 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (300  
0 ml) 溶液にイミダゾール (25.7 g) を加えて、0℃に冷却した。反応液に  
tert-ブチルジメチルシリルクロライド (48.2 g) のN, N-ジメチルホルム  
15 アミド (300 ml) 溶液をゆっくり滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液  
を酢酸エチルと水で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (64.8 g) を得た。  
本品はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

TLC: R<sub>f</sub> 0.83 (酢酸エチル:メタノール=20:1) 。

20

#### 実施例 7 :

- (4R)-4-( {[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -  
3-(2-ヒドロキシエチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

アルゴンガス雰囲気下、実施例 6 で製造した化合物 (64.8 g) をテトラヒドロフラン (600 ml) に溶解し 0℃ に冷却した。反応液にカリウム tert-ブトキサイド (39.2 g) を加え、30 分間攪拌した。反応液にプロモ酢酸エチル (38.7 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間  
 5 攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液を、水素化ホウ素ナトリウム (22.0 g) のエタノール/テトラヒドロフラン (400 ml / 400 ml) 混合溶液に、アルゴンガス雰囲気下、0℃ で滴下した。反応液を室温にて 3 時間攪拌した。氷水  
 10 浴にて冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (70.9 g) を得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2)。

15

実施例 8 :

S - { 2 - [ (4R) - 4 - ( { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ] エチル } エタンチオエート

20 アルゴンガス雰囲気下、実施例 7 で製造した化合物 (2.5 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液を冷却後、トリエチルアミン (10.7 ml) 、メタンスルホニルクロライド (4.19 ml) を加え、20 分間攪拌した。反応液にメタノール (1.10 ml) を加え 30 分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 、炭酸カリウム (12.6 g) およびチオ酢酸カリウム (10.4g)  
 25 を加え、60℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後 tert-ブチルメチルエーテル (400 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄した。得られ

た有機層に硫酸マグネシウム、活性炭を加えてろ過し、濃縮して下記物性値を有する標題化合物 (16.0 g) を得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

5

#### 実施例 9 :

ブチル 4- ( { 2- [ (4S) - 4- ( { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] エチル} チオ) ブタノエート

- 10 アルゴンガス雰囲気下、実施例 8 で製造した化合物 (16.0 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、エチル 4-プロモブタノエート (7.83 ml)、カリウム tert-ブトキサイド (6.17 g) および n-ブタノール (16.6 ml) を加え室温にて 3 時間半、50℃にて 3 時間、さらに 80℃にて 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、tert-ブチルメチルエーテル (400 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1 → 1 : 1) にて精製した。得られた化合物の n-ブタノール (40 ml) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、炭酸カリウム (12.0 g) を加え、100℃で終夜攪拌した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水に注いだ。反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

15

20

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

25

#### 実施例 10 :



ブチル 4- ( { 2- [ (4S)-4- (ヒドロキシメチル)-2-オキソ  
-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] エチル } チオ) ブタノエート

- 実施例 9 で製造した化合物のテトラヒドロフラン (85 ml) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、1 M フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロ  
5 フラン溶液 (52 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 酢酸エチル) にて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (11.9 g) を得た。
- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.08 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 実施例 11 :

- (13E)-9, 15-ジオキソ-16- (3-フェニルフェニル)-17,  
18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロス  
15 ト-13-エン酸・n-ブチルエステル

- アルゴンガス雰囲気下、実施例 10 で精製した化合物 (150 mg) を酢酸エチル/ジメチルスルホキシド (3 ml / 2 ml) 混合溶液に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.49 ml) を加えて 0℃ に冷却した。反応液に三酸化硫黄・ピリジン錯体 (224 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に  
20 2 N 塩酸と酢酸エチルを加えて抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。アルゴンガス雰囲気下、得られた残渣 (150 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を、0℃ に冷却したジメチル (3-ビフェニル-3-イル-2-オキソプロピル) ホスホネート (179 mg) のアセトニトリル (6 ml) 溶液  
25 にジイソプロピルエチルアミン (0.098 ml) および塩化リチウム (24 mg) を加え室温で 1 時間攪拌して調製した懸濁溶液に加え、室温で 2 時間攪拌し

た。反応液に水と2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（240mg）

5 を得た。

TLC：Rf 0.32（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

#### 実施例12：

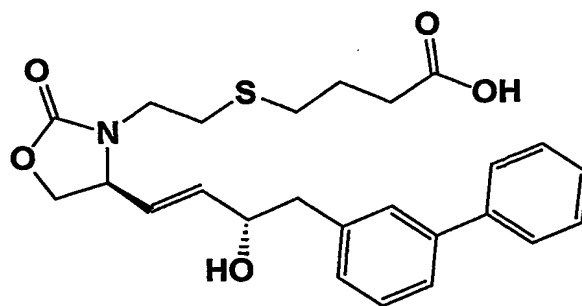
（15 $\alpha$ ，13E）－9－オキソ－15－ヒドロキシ－16－（3－フェニ  
10 ルフェニル）－17，18，19，20－テトラノール－5－チア－8－アザ  
－10－オキサプロスト－13－エン酸・n－ブチルエステル

アルゴンガス雰囲気下、実施例11で製造した化合物（240mg）のテ  
トラヒドロフラン（3ml）溶液に、0℃で1mol/L（R）－2－メチ  
ル－CBS－オキサザボロリジンのトルエン溶液（0.091ml）を加えた。反  
15 応溶液に1mol/L ボラン－テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフ  
ラン溶液（0.36ml）を滴下し、1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、  
酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和  
食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られ  
た残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精  
20 製し、下記物性値を有する本発明化合物（96mg）を得た。

TLC：Rf 0.27（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）。

#### 実施例13：

（15 $\alpha$ ，13E）－9－オキソ－15－ヒドロキシ－16－（3－フェニ  
25 ルフェニル）－17，18，19，20－テトラノール－5－チア－8－アザ  
－10－オキサプロスト－13－エン酸



アルゴンガス雰囲気下、実施例 12 で得られた化合物 (96 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.28 ml) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 5 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1 → 9 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (75 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (塩化メチレン：メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  1.88, 2.50, 2.96, 3.40, 3.88, 4.34, 4.51, 5.55, 5.90, 7.17, 7.49.

実施例 13 (1) ~ 13 (15) :

- ジメチル (3-ビフェニル-3-イル-2-オキソプロピル) ホスホネートの代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例 11 → 実施例 12  
15 → 実施例 13 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 13 (1) :

- (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-エチル  
20 フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-  
10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン：メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.24, 1.89, 2.65, 3.10, 3.45, 3.91, 4.40, 5.58, 5.90, 7.01, 7.11, 7.23。

実施例 13 (2) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-クロロ  
5 -4-フルオロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
ア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : Rf 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.90, 2.65, 3.11, 3.47, 3.91, 4.38, 5.59, 5.88, 7.09, 7.23。

10 実施例 13 (3) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (ナフタレン  
-2-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ  
-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  1.85, 2.50, 2.97, 3.34, 3.87, 4.34, 4.55, 5.54, 5.91, 7.32, 7.47, 7.64, 7.80。

実施例 13 (4) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-トリフ  
ルオロメトキシフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
20 ア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.91, 2.57, 2.87, 3.10, 3.46, 3.89, 4.41, 5.59, 5.89, 7.11, 7.36。

実施例 13 (5) :

25 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオ  
ロ-3-フェニルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-

チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.87, 2.53, 2.87, 3.07, 3.44, 3.89, 4.40, 5.58, 5.90, 7.12, 7.26, 7.46。

5 実施例 13 (6) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオ  
ロ-3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
ア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

10 NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.86, 2.23, 2.40, 2.56, 2.71, 2.83, 2.96, 3.37, 3.91, 4.39, 5.45,  
5.85, 6.95。

実施例 13 (7) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3, 5-ジ  
15 フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8  
-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR :  $\delta$  1.91, 2.63, 3.10, 3.47, 3.91, 4.41, 5.60, 5.88, 6.72。

20 実施例 13 (8) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ  
-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

25 NMR :  $\delta$  1.93, 2.58, 2.86, 3.10, 3.44, 3.90, 4.41, 5.57, 5.88, 6.97, 7.30。

## 実施例 13 (9) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
ロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ  
ノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR :  $\delta$  1.90, 2.68, 3.13, 3.48, 3.90, 4.41, 5.61, 5.90, 7.16, 7.41。

## 実施例 13 (10) :

10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフ  
ルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア  
-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR :  $\delta$  1.90, 2.57, 2.92, 3.10, 3.46, 3.88, 4.42, 5.58, 5.90, 7.45。

## 15 実施例 13 (11) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジ  
フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8  
-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

20 NMR :  $\delta$  1.91, 2.64, 3.12, 3.48, 3.91, 4.40, 5.60, 5.88, 6.92, 7.09。

## 実施例 13 (12) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-1  
7, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプ  
25 ロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR :  $\delta$  1.90, 2.62, 3.06, 3.45, 3.89, 4.38, 5.55, 5.89, 7.28。

実施例 13 (13) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-プロピ  
5 ルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ  
-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : Rf 0.32 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR :  $\delta$  0.94, 1.63, 1.92, 2.62, 3.10, 3.45, 3.90, 4.39, 5.58, 5.90, 7.04, 7.22。

10 実施例 13 (14) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキ  
シメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8  
-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : Rf 0.32 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

15 NMR :  $\delta$  1.89, 2.58, 3.20, 3.39, 3.43, 3.92, 4.41, 4.47, 5.63, 5.92, 7.24。

実施例 13 (15) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチル  
-4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
20 ア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  1.22, 1.89, 2.62, 3.13, 3.48, 3.92, 4.39, 5.60, 5.90, 6.98。

実施例 14 (1) ~ 14 (5) :

25 エチル 4-プロモプタノエートの代わりに、エチル 2-ブロモ-1,  
3-チアゾール-4-カルボキシレートを用い、およびジメチル (3-ビ

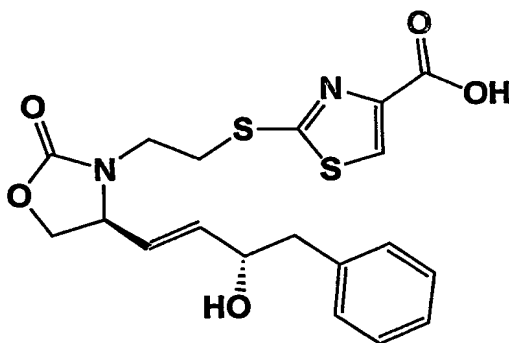
フェニル-3-イル-2-オキソプロピル) ホスホネートの代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例9→実施例10→実施例11→実施例12→実施例13と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

実施例14(1) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  2.85, 3.30, 3.54, 3.92, 4.38, 5.53, 5.92, 7.24, 8.10.

15 実施例14(2) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  2.33, 2.80, 3.31, 3.57, 3.93, 4.40, 5.55, 5.92, 6.96, 7.06, 7.19, 8.10.



## 実施例 14 (3) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
ロフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3,  
5 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オ  
キサプロスト-13-エン

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  2.81, 3.35, 3.59, 3.93, 4.39, 5.57, 5.92, 6.99, 7.13, 8.11.

## 10 実施例 14 (4) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタレン  
-2-イル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オ  
キサプロスト-13-エン

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  2.98, 3.38, 3.88, 4.33, 4.53, 5.51, 5.95, 7.30, 7.45, 7.60, 7.78, 8.05.

## 実施例 14 (5) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニ  
20 ルフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オ  
キサプロスト-13-エン

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  2.27, 2.90, 3.26, 3.55, 3.91, 4.34, 4.49, 5.55, 5.95, 7.15, 7.46, 8.08.

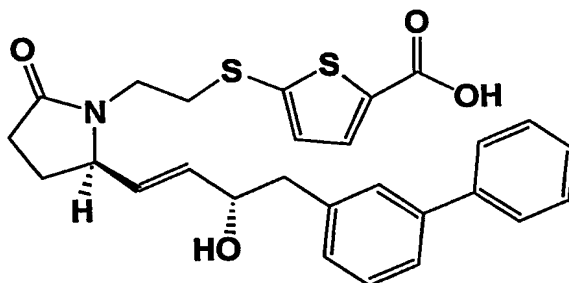
25

実施例 15 (1) ~ 15 (20) :

- (4S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン  
 の代わりに (5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オンを  
 用い、エチル 4 - プロモブタノエートの代わりに、相当するプロモエステ  
 ルを用い、およびジメチル (3 - ビフェニル - 3 - イル - 2 - オキソプロ  
 5 ピル) ホスホネートの代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例 6  
 → 実施例 7 → 実施例 8 → 実施例 9 → 実施例 10 → 実施例 11 → 実施例 12 →  
 実施例 13 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 15 (1) :

- 10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フェニ  
 ルフェニル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3,  
 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト  
 13 - エン



- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  1.69, 2.19, 2.35, 2.89, 3.00, 3.61, 4.09, 4.43, 5.46, 5.73, 7.02, 7.16, 7.38,  
 7.56, 7.66.

実施例 15 (2) :

- 20 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (ナフタレン  
 - 2 - イル) - 5 - (5 - カルボキシチオフエン - 2 - イル) - 1, 2, 3,  
 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト

1 3-エン

TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.69, 2.19, 2.34, 2.92, 3.52, 4.05, 4.48, 5.44, 5.74, 7.02, 7.30, 7.44, 7.62, 7.66, 7.78。

5

実施例 15 (3) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオ  
ロ-3-フェニルフェニル) - 5- (5-カルボキシチオフエン-2-イル)  
- 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-

10 アザプロスト-13-エン

TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.71, 2.16, 2.36, 2.81, 3.04, 3.66, 4.12, 4.38, 5.48, 5.73, 7.03, 7.10, 7.23, 7.41, 7.53, 7.66。

15 実施例 15 (4) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-エチル  
フェニル) - 5- (5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン

20 TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.23, 1.73, 2.21, 2.38, 2.63, 2.78, 3.06, 3.67, 4.12, 4.39, 5.48, 5.73, 7.00, 7.08, 7.23, 7.69。

実施例 15 (5) :

25 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メチル  
フェニル) - 5- (5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3,

4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.72, 2.20, 2.33, 2.38, 2.77, 3.07, 3.66, 4.12, 4.38, 5.47, 5.72, 7.04, 7.19,

5 7.69。

実施例15(6) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフ  
ルオロメトキシフェニル) -5-(5-カルボキシチオフエン-2-イル)  
10 -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.72, 2.16, 2.38, 2.83, 3.08, 3.67, 4.12, 4.40, 5.50, 5.72, 7.09, 7.33, 7.69。

15 実施例15(7) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
ロ-3-フェニルフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン

20 TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.73, 2.34, 2.86, 3.25, 3.74, 4.13, 4.44, 5.54, 5.82, 7.11, 7.26, 7.40, 7.53,  
8.07。

実施例15(8) :

25 (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチル  
フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3,

4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.22, 1.74, 2.31, 2.63, 2.82, 3.25, 3.72, 4.11, 4.42, 5.51, 5.81, 7.00, 7.08,  
5 7.23, 8.08。

実施例15(9) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタレン  
-2-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3,  
10 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.72, 2.30, 3.11, 3.65, 4.11, 4.51, 5.50, 5.83, 7.31, 7.46, 7.63, 7.80, 8.05。

15 実施例15(10) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフ  
ルオロメトキシフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン

20 TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;

NMR:  $\delta$  1.73, 2.33, 2.87, 3.27, 3.75, 4.12, 4.42, 5.55, 5.80, 7.11, 7.33, 8.09。

実施例15(11) :

(15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ  
25 -4-フルオロフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-

アザプロストー１３－エン

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.74, 2.34, 2.79, 3.32, 3.74, 4.12, 4.40, 5.54, 5.80, 7.06, 7.24, 8.10.

5 実施例 15 (12) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロプロピ  
ル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17,  
18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロストー１３－エン

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 NMR :  $\delta$  0.10, 0.50, 0.69, 1.46, 1.80, 2.35, 3.34, 3.47, 3.85, 4.13, 4.29, 5.60, 5.83,  
8.10.

実施例 15 (13) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロヘキシ  
15 ル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17,  
18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロストー１３－エン

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR :  $\delta$  0.93, 1.35, 1.77, 2.33, 3.33, 3.46, 3.85, 4.14, 4.28, 5.55, 5.79, 8.10.

20 実施例 15 (14) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
ロフェニル)-5-(5-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロストー  
13-エン

25 TLC : Rf 0.17 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  1.72, 2.31, 2.77, 3.32, 3.69, 4.13, 4.36, 4.70, 5.52, 5.76, 6.98, 7.15, 8.20.

## 実施例 15 (15) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロブチル  
-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17,  
5 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム: メタノール=5:1) ;  
NMR:  $\delta$  1.72, 2.07, 2.39, 3.34, 3.48, 3.82, 4.12, 5.54, 5.76, 8.10.

## 実施例 15 (16) :

10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-クロロ  
フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン  
TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム: メタノール=4:1) ;  
15 NMR:  $\delta$  1.72, 2.32, 2.80, 3.32, 3.72, 4.11, 4.39, 5.51, 5.78, 7.11, 7.30, 8.09.

## 実施例 15 (17) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロヘプチ  
ル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17,  
20 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン  
TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム: メタノール=4:1) ;  
NMR:  $\delta$  1.50, 2.36, 3.43, 3.84, 4.18, 5.55, 5.78, 8.10.

## 実施例 15 (18) :

25 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(インダン-  
2-イル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3,

4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  1.75, 2.43, 3.25, 3.80, 4.14, 4.31, 5.61, 5.84, 7.15, 8.07.

5

実施例15 (19):

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(テトラヒド  
ロピラン-4-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,  
2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプ  
10 ロスト-13-エン

TLC: R<sub>f</sub> 0.13 (塩化メチレン: メタノール=5:1);

NMR:  $\delta$  1.52, 2.37, 3.42, 3.80, 3.96, 4.15, 4.30, 5.58, 5.82, 8.10.

実施例15 (20):

15 (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(7-メチル  
ナフタレン-2-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-  
1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン

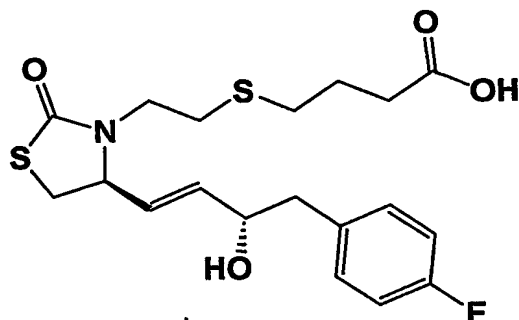
TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル);

20 NMR:  $\delta$  1.72, 2.33, 2.50, 3.23, 4.11, 4.51, 5.49, 5.82, 7.26, 7.54, 7.70, 7.74, 8.06.

実施例16:

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
ロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5, 10-ジチア-  
25 8-アザプロスト-13-エン酸





- (4S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンの代わりに (4S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - チアゾリジン - 2 - オンを用い、およびジメチル (3 - ビフェニル - 3 - イル - 2 - オキソプロピル) ホスホネートの代わりにジメチル [3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピル] ホスホネートを用いて、実施例 6 → 実施例 7 → 実施例 8 → 実施例 9 → 実施例 10 → 実施例 11 → 実施例 12 → 実施例 13 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;
- 10 NMR :  $\delta$  1.90, 2.56, 2.97, 3.39, 3.61, 4.38, 5.64, 5.84, 7.01, 7.17.

#### 実施例 17 :

- エチル 5 - ( { [ (2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - オキソピロリジン - 1 - イル] メチル } チオ) ペンタノエート
- 15 アルゴンガス雰囲気下、(5R) - 5 - ( { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピロリジン - 2 - オン (2 g) のベンゼン (20 ml) 溶液に、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (166 mg) およびパラホルムアルデヒド (290 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にエチル 5 - メルカプトペンタノエート (1.41 g) を加え、ディーン - スターク装置を用いて 125 °C にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を tert - ブチルメチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ
- 20

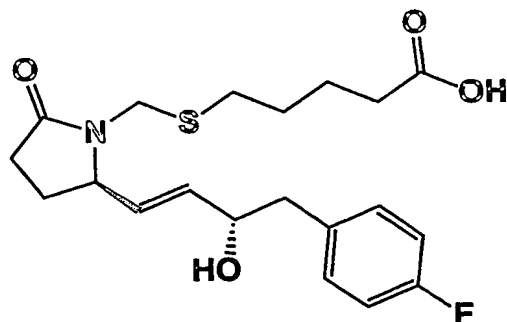
チル：ヘキサン＝１：６）にて精製した。精製した化合物（１．９ｇ）のテトラ  
 ヒドロフラン（１５ｍｌ）溶液に、アルゴンガス雰囲気下、１Ｍフッ化テト  
 ラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（４．７ｍｌ）を加え、室温に  
 て１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水にて  
 5 洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥し濃縮した。得られた残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）に  
 て精製し、下記物性値を有する標題化合物（１．０５ｇ）を得た。  
 T L C : R f 0.81 (酢酸エチル)。

10 実施例 18 (1)、18 (2) :

実施例 10 で製造した化合物の代わりに実施例 17 で製造した化合物を用  
 い、ジメチル (3-ビフェニル-3-イル-2-オキソプロピル) ホスホ  
 ネートの代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例 11→実施例 1  
 2→実施例 13 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明  
 15 化合物を得た。

実施例 18 (1) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオ  
 ロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-6-チア-8-アザ  
 20 プロスト-13-エン酸



T L C : R f 0.22 (メタノール：クロロホルム＝１：１０) ;

NMR :  $\delta$  1.70, 2.39, 2.83, 3.48, 4.34, 4.90, 5.40, 5.78, 7.00, 7.15.

実施例 18 (2) :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メチル  
5 フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-6-チア-8-アザプ  
ロスト-13-エン酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR :  $\delta$  1.73, 2.38, 2.81, 3.45, 4.36, 4.89, 5.39, 5.79, 7.04, 7.20.

10 実施例 19 :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15- { [tert-ブチル (ジメチル) シリ  
ル] オキシ } - 16- (4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20  
- テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・n-ブチルエ  
ステル

15 アルゴンガス雰囲気下、WO03/009872 中の実施例 (3-1) で製造した化  
合物のブチルエステル体 (126 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3  
ml) 溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド (71 mg) およびイ  
ミダゾール (32 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。室温に冷却後、水  
に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗  
20 浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、下記  
物性値を有する標題化合物 (158 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

25 実施例 20 :

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-チオキソ-15- { [tert-ブチル (ジメチル) シ

リル] オキシ} -16- (4-フルオロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・n-ブチルエステル

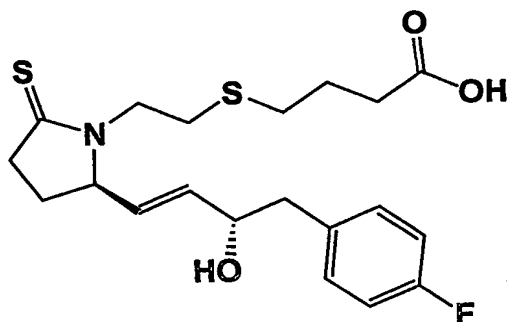
- 5 アルゴンガス雰囲気下、実施例19で製造した化合物のトルエン (3 ml) 溶液に、ローソン試薬 (68 mg) を加え、50℃で20分間攪拌した。室温に冷却後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1) にて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (146 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)。

10

実施例21：

(15 $\alpha$ , 13E) -9-チオキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



15

実施例9で製造した化合物の代わりに実施例20で製造した化合物を用いて、実施例10→実施例13と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン：メタノール=9：1)；

- 20 NMR :  $\delta$  1.75, 1.93, 2.28, 2.75, 3.35, 4.13, 4.44, 5.55, 5.79, 7.01, 7.17.

実施例22 (1) ~ 22 (12)：

実施例 10 で製造した化合物の代わりにエチル 4- ( { 2- [ (4 S) - 4- (ヒドロキシメチル) - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル] エチル } チオ) プタノエートを用い、ジメチル (3-ビフェニル-3-イル-2-オキソプロピル) ホスホネートの代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例 11 → 実施例 12 → 実施例 13 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 22 (1) :

4- [ (2- { (4 S) - 4- [ (1 E, 3 S) - 4- (3-エチルフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル } エチル) スルファニル] 酪酸

NMR :  $\delta$  1.23, 1.90, 2.55, 2.93, 3.39, 3.59, 4.33, 4.46, 5.67, 5.87, 7.06, 7.25 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 422 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (酢酸エチル)。

15

実施例 22 (2) :

4- [ (2- { (4 S) - 4- [ (1 E, 3 S) - 3-ヒドロキシ-4-フェニルブター-1-エニル] - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル } エチル) スルファニル] 酪酸

20 NMR :  $\delta$  1.90, 2.57, 2.96, 3.38, 3.59, 4.32, 4.46, 5.65, 5.86, 7.27 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 394 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (酢酸エチル)。

実施例 22 (3) :

25 4- { [ 2- ( (4 S) - 4- { (1 E, 3 S) - 4- [ 4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-ヒドロキシブター-1-エニル ]

—2—オキソ—1, 3—チアゾリジン—3—イル) エチル] スルファニル}  
酪酸

NMR :  $\delta$  1.88, 2.57, 2.97, 3.41, 3.65, 4.40, 5.69, 5.85,, 7.15, 7.43 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 480 (M-H)<sup>-</sup> ;

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (酢酸エチル)。

実施例 22 (4) :

4—[(2—{(4S)—4—[(1E, 3S)—4—(3, 5—ジフルオ  
ロフェニル)—3—ヒドロキシブター1—エニル]—2—オキソ—1, 3—  
10 チアゾリジン—3—イル} エチル) スルファニル] 酪酸

NMR :  $\delta$  1.90, 2.57, 2.96, 3.41, 3.63, 4.41, 5.69, 5.84, 6.72 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 430 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (酢酸エチル)。

15 実施例 22 (5) :

4—[(2—{(4S)—4—[(1E, 3S)—3—ヒドロキシ—4—(3  
—プロピルフェニル) ブター1—エニル]—2—オキソ—1, 3—チアゾリ  
ジン—3—イル} エチル) スルファニル] 酪酸

20 NMR :  $\delta$  0.94, 1.64, 1.90, 2.56, 2.94, 3.38, 3.60, 4.32, 4.46, 5.68, 5.87, 7.03,  
7.24 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 436 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (酢酸エチル)。

実施例 22 (6) :

25 4—[(2—{(4S)—4—[(1E, 3S)—4—(3—エチル—4—  
フルオロフェニル)—3—ヒドロキシブター1—エニル]—2—オキソ—1,

3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸

NMR :  $\delta$  1.22, 1.90, 2.57, 2.95, 3.39, 3.61, 4.32, 4.45, 5.68, 5.86, 6.99, 7.27 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 440 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル)。

5

実施例 22 (7) :

4- [ (2- { (4S) -4- [ (1E, 3S) -4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシブター-1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸

10 NMR :  $\delta$  1.91, 2.74, 3.41, 3.62, 4.39, 5.68, 5.84, 6.92, 7.07 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 430 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル)。

実施例 22 (8) :

15 4- { [2- ( (4S) -4- { (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ブター-1-エニル} -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル} 酪酸

NMR :  $\delta$  1.89, 2.75, 3.39, 3.61, 4.34, 4.49, 5.68, 5.85, 7.45 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 462 (M-H)<sup>-</sup> ;

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル)。

実施例 22 (9) :

4- [ (2- { (4S) -4- [ (1E, 3S) -4- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) -3-ヒドロキシブター-1-エニル] -2-オキソ-1,

25 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸

NMR :  $\delta$  1.91, 2.26, 2.74, 3.40, 3.62, 4.39, 5.67, 5.85, 6.96 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 426 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル)。

実施例 22 (10) :

- 5 4- [ (2- { (4S) - 4- [ (1E, 3S) - 4- (3-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター 1-エニル] - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸

NMR :  $\delta$  1.91, 2.74, 3.40, 3.61, 4.34, 4.47, 5.66, 5.85, 6.96, 7.28 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 412 (M-H)<sup>-</sup> ;

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル)。

実施例 22 (11) :

- 4- [ (2- { (4S) - 4- [ (1E, 3S) - 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター 1-エニル] - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸

NMR :  $\delta$  1.90, 2.67, 2.95, 3.04, 3.42, 3.63, 4.39, 5.66, 5.74, 5.83, 7.08, 7.26 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 446 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 25 : 75 : 2)。

- 20 実施例 22 (12) :

4- { [2- ( (4S) - 4- { (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- [3- (メトキシメチル) フェニル] ブター 1-エニル} - 2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル} 酪酸

NMR :  $\delta$  1.88, 2.56, 2.86, 2.97, 3.07, 3.39, 3.42, 3.57, 4.32, 4.45, 4.46, 5.65, 5.67,

- 25 5.86, 7.13, 7.21, 7.29 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 438 (M-H)<sup>-</sup> ;



TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 25 : 75 : 2)。

実施例 23 (1) ~ 23 (12) :

5 実施例 10 で製造した化合物の代わりにブチル 7-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-チオキソ-1-ピロリジニル]ヘプタノアートを用い、ジメチル (3-ビフェニル-3-イル-2-オキソプロピル) ホスホネートの代わりに相当するリン酸エステルを用いて、実施例 11 → 実施例 12 → 実施例 13 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

10

実施例 23 (1) :

7-[(2R)-2-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル]ヘプタン酸

15 NMR :  $\delta$  1.33, 1.67, 2.28, 2.99, 4.06, 4.38, 5.53, 5.75, 7.00, 7.16 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 392 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 23 (2) :

20 7-[(2R)-2-[(1E, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル]ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  1.34, 1.59, 1.78, 2.24, 2.35, 2.83, 3.04, 4.07, 4.39, 5.56, 5.76, 6.73 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 410 (M-H)<sup>-</sup> ;

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル)。

## 実施例 23 (3) :

7-((2R)-2-{(1E, 3S)-4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシブター-1-エニル}-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸

5 NMR:  $\delta$  1.33, 1.58, 1.76, 2.23, 2.34, 2.91, 3.13, 4.06, 4.34, 4.44, 5.58, 5.77, 7.15, 7.42 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 460 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (酢酸エチル)。

## 10 実施例 23 (4) :

7-{(2R)-2-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸

15 NMR:  $\delta$  1.33, 1.61, 1.79, 2.23, 2.24, 2.35, 2.76, 2.99, 3.11, 4.07, 4.36, 5.76, 6.97 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 406 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (酢酸エチル)。

## 実施例 23 (5) :

20 7-{(2R)-2-[(1E, 3S)-4-(3-エチル-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸

NMR:  $\delta$  1.22, 1.35, 1.60, 1.77, 2.23, 2.35, 2.74, 3.05, 4.06, 4.38, 5.56, 5.77, 6.97, 7.26 ;

25 MS (APCI, Neg. 20V) : 420 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (酢酸エチル)。

## 実施例 23 (6) :

7-((2R)-2-((1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブター-1-エニル)-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  1.30, 1.68, 2.22, 2.34, 3.00, 4.05, 4.33, 4.48, 5.56, 5.78, 7.44 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 442 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (酢酸エチル)。

## 10 実施例 23 (7) :

7-((2R)-2-[(1E, 3S)-4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  1.35, 1.70, 2.26, 2.35, 2.95, 4.07, 4.35, 4.43, 5.54, 5.76, 6.95, 7.28 ;

15 MS (APCI, Neg. 20V) : 392 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル)。

## 実施例 23 (8) :

7-((2R)-2-[(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-フェニルブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  1.30, 1.68, 2.24, 2.35, 2.97, 4.07, 4.37, 5.53, 5.77, 7.27 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 374 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (酢酸エチル)。

## 25 実施例 23 (9) :

7-((2R)-2-[(1E, 3S)-4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸

ル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  1.33, 1.71, 2.28, 2.35, 2.95, 4.07, 4.36, 5.56, 5.76, 6.92, 7.07 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 410 (M-H)<sup>-</sup> ;

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル)。

実施例 23 (10) :

7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  1.35, 1.72, 2.25, 2.35, 2.80, 2.99, 3.10, 4.08, 4.38, 5.55, 5.75, 7.08, 7.25 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 426 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (酢酸エチル)。

15

実施例 23 (11) :

7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 4- (3-エチルフェニル) - 3-ヒドロキシブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル} ヘプタン酸

20 NMR :  $\delta$  1.24, 1.35, 1.70, 2.22, 2.34, 2.64, 2.93, 4.06, 4.36, 5.55, 5.79, 7.05, 7.24 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 402 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (酢酸エチル)。

25 実施例 23 (12) :

7- { (2R) - 2- [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- (3-プロ

ピルフェニル) プター 1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル}  
ヘプタン酸

NMR :  $\delta$  0.94, 1.35, 1.70, 2.23, 2.34, 2.57, 2.97, 4.06, 4.38, 5.55, 5.79, 7.04,  
7.23 ;

5 MS (APCI, Neg. 20V) : 416 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (酢酸エチル)。

#### 実施例 24 :

3-tert-ブチル 4-メチル (4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキ  
10 サゾリジン-3, 4-ジカルボキシラート

D-セリン・メチルエステル (284 g) および二炭酸ジ-tert-ブチル (400 g) をアセトニトリル (2000 ml) に溶解し、氷冷下内温を 6℃ から 11℃ になるようにトリエチルアミン (255 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、トリエチルアミン塩酸塩を除いた後、母液を濃縮した。生じた残渣を酢酸エチル (1500 ml) に溶解し、水 (1000 ml) および飽和食塩水 (1000 ml) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、濃縮した。得られた残渣 (380 g) にアセトン (3000 ml) および 2, 2-ジメトキシプロパン (1800 ml) を加え、さらに氷冷下三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (19.3 ml) を加え、  
15 アルゴンガス雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (1500 ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1000 ml)、水 (1000 ml) および飽和食塩水 (1000 ml) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (437 g) を得た。本品はこれ以上精製せず次の反応に用いた。

25 NMR :  $\delta$  1.40-1.70, 3.76, 4.00-4.20, 4.37 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4)。

## 実施例 25 :

tert-ブチル (4S)-4-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-2, 2-ジメチル-1,

## 5 3-オキサゾリジン-3-カルボキシラート

実施例 24 で製造した化合物 (387 g) をトルエン (4500 ml) に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、-78℃で、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01M in Toluene, 2500 ml) を滴下した。-78℃でさらに 1.5 時間攪拌した後、メタノール (200 ml) で水素化ジイソブチルアルミニウムを分解後、ゆっくり昇温した。0℃で 2 N 塩酸 (7000 ml) を加え、酢酸エチル (3000 ml) にて抽出した。有機層を水 (2000 ml) および飽和食塩水 (2000 ml) にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後濃縮し、粗アルデヒド体 (342 g) を得た。アルゴンガス雰囲気下、水素化ナトリウム (56.8 g) をテトラヒドロフラン (2400 ml) に溶解し、ジメチル 3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロピルホスホネート (391 g) をテトラヒドロフラン (3600 ml) に溶解したものを 50℃にて滴下した。生じたアニオンの懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後、上記の粗アルデヒドをテトラヒドロフラン (1000 ml) に溶解したものを加えた。15 分間さらに室温で攪拌し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3000 ml) を加え、酢酸エチル (3000 ml) にて抽出した。有機層を水 (2000 ml) および飽和食塩水 (2000 ml) にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン=1:5→1:2) にて精製しエノン体 (380 g) を得た。アルゴンガス雰囲気下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (716 ml) および (R)-5, 5-ジフェニル-2-メチル-3, 4-プロパノ-1, 3, 2-オキサザボロリジン (CBS) (102 ml) をテトラヒドロフラン (1750 ml) に溶解し、上記のエノン体 (3

72 g) をテトラヒドロフラン (1750 ml) に溶解したものを内温が 5℃ から 12℃ になるように 3 時間かけて滴下した。反応液にメタノール (100 ml) を加え試薬を分解した。酢酸エチル (4000 ml) を加え、1 N 塩酸 (4000 ml)、水 (2000 ml) および飽和食塩水 (2000 ml) にて洗浄し、有機層  
 5 を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後濃縮し、得られた残渣をシリカゲル (酢酸エチル) ろ過した。溶媒を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (365 g) を得た。

NMR :  $\delta$  1.34-1.70, 2.80, 3.68, 4.02, 4.37, 5.67, 6.99, 7.18 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) 。

10

実施例 26 :

(2S, 3E, 5S) - 2-アミノ-6-(4-フルオロフェニル) - 3-ヘキセン-1, 5-ジオール・塩酸塩

実施例 25 で製造した化合物 (340 g) をメタノール (3000 ml) に溶  
 15 解し、20℃以下にて 10% 塩酸 / メタノール (3000 ml) を加えた。室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を濃縮した。生じた結晶をエタノール (3000 ml) - 酢酸エチル (1200 ml) にて再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (105 g) を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.68, 3.40, 3.51, 3.65, 4.17, 5.04, 5.36, 5.54, 5.86, 7.07,  
 20 7.23, 7.97 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.10 (メタノール : クロロホルム = 1 : 5) 。

実施例 27 :

エチル 4-[ (2- { (4S) - 4-[ (1E, 3S) - 4-(4-フル  
 25 オロフェニル) - 3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) チオ] ブタノアート

エチル 4-[(2, 2-ジエトキシエチル) チオ] プタノアート (115 g) をアセトニトリル (280 ml) と水 (31.5 ml) の混合溶媒に溶解し、実施例 26 で製造した化合物 (95 g) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (11.7g) を順次加えた。アルゴンガス雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。

- 5 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (138 g) をアセトニトリル (318.5 ml) に溶解し、ここに先に調製したイミンを 0℃ にて滴下し、終夜攪拌した。酢酸エチル (2000 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1000 ml)、水 (1000 ml) および飽和食塩水 (1000 ml) にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルショートカラム (酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル=1:5) にて精製し、アミン体 (100 g) を得た。このアミン体 (100 g) およびトリエチルアミン (70 ml) をテトラヒドロフラン (1000 ml) に溶解し、0℃ にてトリホスゲン (24.8 g) を加えた。アルゴンガス雰囲気下、3 時間攪拌した。酢酸エチル (2000 ml) を加え、水 (1000 ml) および飽和食塩水 (1000 ml) にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル：ヘキサン=1:1→2:1→4:1) にて精製し、下記物性値を有する標題化合物 (80 g) を得た。
- 15 NMR:  $\delta$  1.26, 1.90, 2.01, 2.42, 2.61, 2.82, 3.07, 3.45, 3.91, 4.12, 4.34, 4.41, 5.58, 5.88, 7.02, 7.17 ;
- 20 TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル：ヘキサン=2:1)。

#### 実施例 28 :

- 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ブテン-1-イル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル} エチル) チオ] 酪酸
- 25

実施例 27 で製造した化合物 (80 g) を 1, 2-ジメトキシエタン (1000



m l) とエタノール (500 m l) の混合溶媒に溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (500 m l) を0℃にて加えた。室温にて4時間攪拌した後、0℃にて2 N塩酸 (500 m l) を加え、酢酸エチル (1000 m l) にて抽出した。有機層を水 (1000 m l) および飽和食塩水 (1000 m l) にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル (80 m l) およびヘキサン (60 m l) を加え、50℃にて30分間加熱攪拌した。室温に戻した後、ろ過し、下記物性値を有する本発明化合物 (61 g) を得た。

白色結晶；融点75－76℃；

10 NMR :  $\delta$  1.89, 2.58, 2.82, 3.08, 3.46, 3.90, 4.39, 5.56, 5.87, 7.01, 7.16 ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 396 (M-H)<sup>-</sup> ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (酢酸エチル) 。

#### [生物学的実施例]

15 例えば、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた実験室の実験により本発明化合物の薬理活性を確認した。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験  
スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem., 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウスEP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3α</sub> およびEP<sub>4</sub>) をそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

25 調製した膜画分 (0.5 m g / m l) 、<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>を含む反応液 (200 μ l) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3 m l)

で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した $^3\text{H-PGE}_2$ をガラスフィルター(GF/B)にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

- $K_d$ 値は、スキャッチャードプロット (Scatchard plots) から求めた (Ann. N. Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949))。非特異的結合は過剰量 ( $2.5\ \mu\text{M}$ ) の非標識  $\text{PGE}_2$  の存在下での結合として求めた。本発明化合物による $^3\text{H-PGE}_2$ 結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H-PGE}_2$  ( $2.5\ \text{nM}$ ) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー:  $10\ \text{mM}$  リン酸カリウム ( $\text{pH}6.0$ ) ,  $1\ \text{mM}$  EDTA,  $10\ \text{mM}$   $\text{MgCl}_2$  ,  $0.1\ \text{M}$   $\text{NaCl}$ 。

- 10 各化合物の解離定数  $K_i$  ( $\mu\text{M}$ ) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d)) ;$$

本発明化合物の  $\text{EP}_4$  受容体に対する結合活性は、すべて  $1\ \mu\text{M}$  以下の  $K_i$  値を示した。例えば、実施例 5 の化合物は、 $K_i$  値が  $6.4\ \text{nM}$  であった。

#### (ii) $\text{EP}_4$ 受容体アゴニスト活性

- 15 プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた  $\text{EP}_4$  受容体アゴニスト活性測定実験

ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (FEBS lett., 364, 339-341 (1995)) に準じて、マウス  $\text{EP}_4$  レセプターサブタイプを発現した CHO 細胞を調製し、24 ウェルマイクロプレートに  $10^5$  cells/well で播種し、2 日間培養し実験に供した。

- 20 各ウェル (well) を MEM (Minimum Essential Medium)  $500\ \mu\text{l}$  で洗浄した後、アッセイ培地 (assay medium) (MEM containing  $1\ \text{mmol/L}$  IBMX,  $1\%$  BSA)  $450\ \mu\text{l}$  を加え、 $37^\circ\text{C}$  で 10 分間インキュベーションした。その後、 $\text{PGE}_2$  単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液  $50\ \mu\text{l}$  を添加し、反応を開始し、 $37^\circ\text{C}$  で 10 分間反応した後、氷冷トリクロロ酢酸 ( $10\%$  w/v)  $500\ \mu\text{l}$  を添加して反応を停止させた。この反
- 25 応液を 1 回凍結 ( $-80^\circ\text{C}$ ) 融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはが

し 13,000 r p m で 3 分間遠心分離して得られる上清を用いて、c AMP アッセイキット (assay kit) にて c AMP 濃度を測定した。すなわち、この上清 1  
25  $\mu$  l に [ $^{125}$  I] c AMP アッセイキット (assay kit) (Amersham 社製) のバッファー (buffer) を加え 500  $\mu$  l とし、これを 0.5 m o l / L トリ  
5 - n - オクチルアミン (tri-n-octylamine) のクロロホルム溶液 1 m l と混和し、  
クロロホルム層中のトリクロロ酢酸を除去したのち、水層をサンプルとして  
[ $^{125}$  I] c AMP アッセイキット (assay kit) に記載されている方法に順じ、  
サンプル中の c AMP 量を定量した。

なお、本発明化合物のアゴニスト作用 ( $EC_{50}$  値) は、PGE<sub>2</sub> 単独での最  
10 大効果を 100% としたときの 50% の c AMP 産生作用を算出し、 $EC_{50}$   
値とした。

### (iii) TNF- $\alpha$ 産生抑制作用

SD 系雄性ラットを用いて、LPS (10  $\mu$  g / 2 m l / k g) を尾静脈  
内投与し、投与 90 分後に腹部大静脈から、ヘパリン加採血し、血漿を調製  
15 した。ELISA キット (Rat TNF- $\alpha$  Immunoassay kit, Biosource 社) を用いて、  
血漿中の TNF- $\alpha$  量を測定した。本発明化合物は等モルの 0.02 m o l / L  
水酸化ナトリウム溶液に溶解したのち、蒸留水にて希釈し、LPS 投与 30  
分前に経口投与した。対照群 (LPS 処置、化合物無投与) における血漿中  
の TNF- $\alpha$  濃度を 100% とした時、TNF- $\alpha$  の産生を 50% 抑制する  
20 濃度を有効濃度 ( $IC_{50}$ ) とした。

### (iv) 慢性関節リュウマチ抑制作用

#### (1) ラットコラーゲン惹起関節炎

Osterman らの方法 (Inflamm. Res., 44, 258-263) に準じて行なった。雌性 D  
A / S 1 c 系ラットを用いて、惹起剤 (牛由来タイプ II コラーゲンの 0.3% 溶  
25 液に等量の生理食塩水と 2 倍量のアジュバンド不完全フロイントを加えてエ  
マルジョンにしたもの) を背部皮内に 0.1 m l ずつ、4 ヶ所に投与し、その 1

週間後に同惹起剤を再度、尾根部に皮内投与することで関節炎を惹起した。

27日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に評点を付け30点満点で評価した。本発明化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものを惹起剤の1回目投与翌日から1日3

5 回経口投与した。

#### (2) マウスカクテル抗体惹起関節炎

雄性DBA/1JNCrj系マウスにタイプIIコラーゲンに対する抗体のカクテルを2mg/0.5ml/mouseの用量で静脈内投与した。さらに、3日後にリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) を25μg/0.1ml/mouseの用量  
10 で腹腔内投与し、関節炎を惹起した。10日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に4点満点で評点を付け評価した。本発明化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものをリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) 投与30分前から1日3回経口投与した。

#### 15 (v) 骨形成促進作用1

11週齢のSD系雌性ラット(平均271g)を一群5匹で用いた。ペントバルビタール麻酔下、ラットの側腹部を切開し、卵巢を摘出し、縫合した。シャム群には、切開・縫合のみを行ない、卵巢摘出は行なわなかった。

摘出手術後、6日目より、本発明化合物(等モルの0.02mol/L水酸化  
20 ナトリウム溶液に溶解したのち、蒸留水にて希釈することで調整)を1日3回、2ヶ月間経口投与した。コントロール群およびシャム群には、生理食塩水を投与した。試験終了後、各動物群を、屠殺し、剖検した。左大腿骨の海面骨領域の骨密度を末梢骨骨密度測定装置(XCT-960A、ノーランド/ストラテック社)を用いて測定した。

#### 25 (vi) 骨形成促進作用2

6ヶ月齢前後のビーグル/CSK系イヌを用いることで骨形成促進作用を

検討することができる。

本発明化合物を生理食塩水に溶解し、4週間にわたり経口投与を行ない、対照群には、等量の生理食塩水を投与した。投薬終了後、各群動物を屠殺し、剖検し、骨面積と骨密度を測定した。

5 (1) 骨面積の測定

摘出した大腿骨を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、滑車溝より25mm中央よりで骨軸に垂直に巾10mmで輪切りし、骨端部に近い面を一定距離からカメラで撮影し、コンピュータに取り込み、骨面積を画像解析により測定した。

10 (2) 骨密度の測定

(1) で用いた1cm巾のサンプルを側面から、X線撮影した後、コンピュータに取り込み一定巾のエリアにおける単位面積あたりの放射線量を測定し、骨密度を求めた(マイクロフォーカスX線拡大撮影システム $\mu$ FX-1000(フジフィルム))。

15 (vii) 骨折治癒促進作用1

Markelらの方法(J. Bone and Joint Surgery, 73A, 914-923, 1991)に準じて行なうことができる。6ヶ月齢前後のビーグル/CSK系イヌを用い、麻酔下にて大腿部の脛骨を骨折させ、3ヶ月間定期的にX線撮影を行ない、治癒の進行を評価することで骨折治癒促進作用を容易に判定できる。本発明化合物は毎日経口にて投与した。対照群には蒸留水を投与する。治癒促進作用が認められた時点で脛骨を摘出し、骨密度や骨強度を測定することでさらに定量的に評価した。

(viii) 胃潰瘍抑制作用

SD系ラットを用いて、インドメタシンを20mg/kgで経口投与することで胃潰瘍惹起した。6時間後に胃を摘出し、粘膜潰瘍の面積を測定した。本発明化合物はインドメタシン投与の30分前に経口投与した。

## (ix) 骨折治癒促進作用 2

R. Sakai (Bone, 25, 191-196 (1999))、H. Kawaguchi (Endocrinology, 135, 774-781 (1994)) および T. Hoshino (J. Biomed. Mater. Res., 51, 229-306 (2000)) らの方法に準じ、8週齢の雄性 I G S 系ラットを用いて骨折モデルを作製した。ペントバルビタール・N a 麻酔したラットの左後足の毛を刈り、ピクシリン S 500 (500 mg 力価) (明治製菓 (株)) を 10 mg 力価 / 100  $\mu$  l 蒸留水 / b o d y の用量で筋肉内投与した後、腓骨部位の皮膚 (膝関節裏からアキレス腱まで) を切開し、筋肉組織を剥離し、腓骨を露出させた。鋭利なハサミを用いて腓骨中央部付近を切断し、骨折部位を作製後、骨の位置を骨折前の状態に修正した。術創部を閉じ、縫合した後、ヨードチンキ / 消毒用エタノールを用いて術創部を消毒した。骨折作成後、術創部を閉じる前に一度だけ製剤例 3 (1) で製造したマイクロスフェアの 0.2% Tween80 を含む生理食塩水懸濁液 (活性薬物量として 0.3 mg / k g 含有、約 60  $\mu$  l) を添加した。また、比較対照として、化合物 (1) を、あらかじめ頸動脈に留置したカテーテルより、1日2回2時間持続注入した。これを実験終了日まで行なった。実験開始から21日目にラットをCO<sub>2</sub>ガスで安楽死させた後、両後足の筋肉等の結合組織を取り除き、両側の腓骨を採取した。採取した腓骨は軟X線撮像を行ない、骨折線の有無や仮骨形成等の骨折治癒の進展を評価するとともに、骨折部位周辺の骨密度測定、および、骨強度測定を行なった。

## 20 (1) 小焦点X線拡大撮影システムを用いた仮骨領域の骨密度測定

採取した腓骨の骨折部位の仮骨領域骨密度を C. Matsumoto (Calcif Tissue Int., 55, 324-329 (1994))、山崎 薫 (日本臨床, 56, 1464-1468 (1998))、中川恵一 (先端医療, 4(6), (1996)) らの報告を参考に測定した。小焦点X線拡大撮影システム ( $\mu$ フォーカスX線拡大撮像システム (FUJIFILM) / イメージングプレート (BAS-IP MS 2025 ; FUJIFILM) ) を用いて管電圧 40 k V、管電流 100  $\mu$  A、照射時間 5 秒のX線出射条件で4倍拡大撮像を行なった。

撮像に際しては、骨密度測定用の検量線を作成するためのマウス用骨塩定量ファントム（（株）京都科学）を併置した。次に撮像をバイオイメージングアナライザー BAS-1800 (FUJIFILM) / イメージリーダー (Image Reader ; FUJIFILM) で読みとった後、イメージゲージ (Image Gauge ; ver. 3. 1. 12, FUJIFILM) を用いて画像処理を行なった。仮骨領域として骨折線（面）を基準として遠位（踵）方向および近位（膝）方向に各 3 mm の関心領域 (Region of interest : 以下 R O I と略記する) を設定し、骨塩定量ファントムより得られた検量線から各 R O I の骨密度を算出した。骨折側の仮骨領域の骨密度は、以下の数式により算出し、平均値±標準誤差 (m g / c m<sup>2</sup>) で表記した。

$$10 \quad \text{仮骨領域骨密度} = \{ ( \text{「近位部仮骨領域骨密度」} \times A ) + ( \text{「遠位部仮骨領域骨密度」} \times B ) \} / ( A + B )$$

A は近位部仮骨領域 R O I 面積を表わし、

B は遠位部仮骨領域 R O I 面積を表わす。

## (2) 3 点折り曲げ試験による骨強度測定

15 T. Hoshino (J. Biomed. Mater. Res., 51, 229-306 (2000)) らの報告に準じて、3 点折り曲げ試験を行なった。インストロン万能材料試験機 5 5 4 4 型 (インストロンジャパン) / Merlin (インストロンジャパン ; version 22043) を用いて折り曲げ速度 2.5 mm / s e c、サンプルホルダー幅 1 0 mm の条件で破壊強度およびエネルギー吸収を測定した。骨強度データは、各個体それぞれについて、非骨折側に対する骨折側の相対的な骨強度として算出し、平均値±標準誤差 (% of intact) で表記した。

## (x) 潰瘍性大腸炎抑制作用

25 雄性 C 5 7 B L / 6 系マウスに 7 % デキストラン硫酸ナトリウム (以下、D S S と略記する) 水溶液を自由に飲水させた。飲水開始から 1 日置きに、体重およびクリニカルスコアを測定した。クリニカルスコアは下痢スコア (正常 : 0, 軟便 : 2, 下痢 : 4) および血便スコア (正常 : 0, 出血 : 2, 大

出血：4)の合計で算出した。DSS水溶液飲水10日にエーテル麻酔下、後大静脈よりヘパリン加採血し、血球カウンターを用いてヘマトクリット値を測定した。DSS水溶液飲水0日から10日まで反発明化合物を10, 30, 100および300  $\mu\text{g}/10\text{ml}/\text{kg}$ の用量で1日2回反復経口投与した。

#### 製剤例1：

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- |    |  |             |
|----|--|-------------|
| 10 | ・ (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸 | ..... 5.0 g |
|    | ・ カルボキシメチルセルロース カルシウム  | ..... 20 g  |
|    | ・ ステアリン酸マグネシウム   | ..... 10 g  |
| 15 | ・ 微結晶セルロース   | ..... 920 g |

#### 製剤例2：

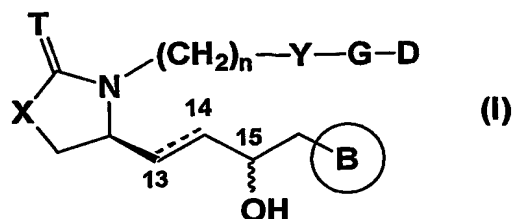
以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1ml 1つつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有するバイアル1万本を得た。

- |    |  |             |
|----|--|-------------|
| 20 | ・ (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸 | ..... 2.0 g |
|    | ・ マンニット  | ..... 500 g |
| 25 | ・ 蒸留水  | ..... 10 L  |

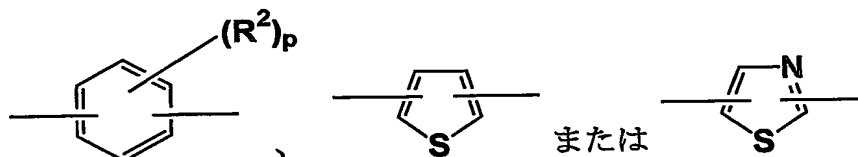


## 請 求 の 範 囲

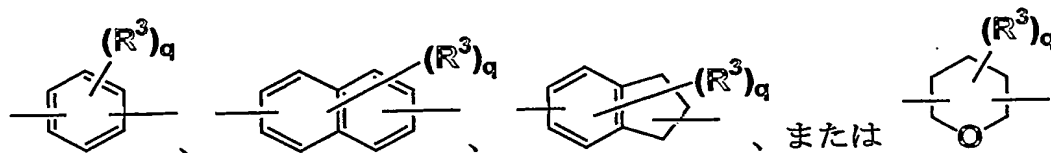
## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 は一重結合または二重結合を表わし、 はα配置、β配置またはそれらの任意の比の混合物であることを表わし、Dは-COOR<sup>1</sup>またはテトラゾリル基を表わし、R<sup>1</sup>は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、Gは環AまたはC 1～4アルキレン基を表わし、環Aは



- 10 (式中、R<sup>2</sup>はハロゲン原子、C 1～4アルキル基またはC 1～4アルコキシ基を表わし、pは0または1～4の整数を表わし、pが2以上のときそれぞれのR<sup>2</sup>は同じでも異なってもよい。)を表わし、Yは結合手または-S-を表わし、Tは酸素原子または硫黄原子を表わし、Xは-CH<sub>2</sub>-、-O-または-S-を表わし、環Bは置換基を有していてもよいC 3～7シクロアルキル基、
- 15



(式中、R<sup>3</sup>は(1)ハロゲン原子、(2)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4アルキル基、(3)1～5個のハロゲン原子によって置換されていてもよいC 1～4アルコキシ基、(4)C 1～4アルコキシ基で置換

されたC 1～4アルキル基、(5)フェニル基、または(6)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、R<sup>3</sup>中の(5)フェニル基または(6)ヘテロ環は、1～3個の(a)ハロゲン原子、(b)C 1～4アルキル基、(c)C 1～4アルコキシ基および/または(d)ニトロ基で置換されていてもよく、qは0または1～5の整数を表わし、qが2以上のときそれぞれのR<sup>3</sup>は同じでも異なってもよい。)を表わし、nは1～4の整数を表わす。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグ。

10

2. (1) 4-[ (2- { (4S) -4- [ (1E, 3S) -4- (3-エチルフェニル) -3-ヒドロキシブター1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (2) 4-[ (2- { (4S) -4- [ (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4-フェニルブター1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- 15 (3) 4- { [2- ( (4S) -4- { (1E, 3S) -4- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-ヒドロキシブター1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル) エチル] スルファニル} 酪酸、
- 20 (4) 4-[ (2- { (4S) -4- [ (1E, 3S) -4- (3, 5-ジフルオロフェニル) -3-ヒドロキシブター1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- (5) 4-[ (2- { (4S) -4- [ (1E, 3S) -3-ヒドロキシ-4- (3-プロピルフェニル) ブター1-エニル] -2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル} エチル) スルファニル] 酪酸、
- 25

- (6) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3-エチル-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]酪酸、
- (7) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]酪酸、
- (8) 4-{[2-((4S)-4-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}酪酸、
- 10 (9) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]酪酸、
- (10) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]酪酸、
- 15 (11) 4-[(2-{(4S)-4-[(1E, 3S)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル}エチル)スルファニル]酪酸、
- (12) 4-{[2-((4S)-4-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(メトキシメチル)フェニル]ブター-1-エニル]-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-3-イル)エチル]スルファニル}酪酸、
- 20 (13) 7-{(2R)-2-[(1E, 3S)-4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸、
- (14) 7-{(2R)-2-[(1E, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-
- 25

1-イル} ヘプタン酸、

(15) 7-((2R)-2-{(1E, 3S)-4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシブター-1-エニル}-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸、

5 (16) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸、

(17) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-4-(3-エチル-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリ

10 ジン-1-イル}ヘプタン酸、

(18) 7-((2R)-2-{(1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ブター-1-エニル}-5-チオキソピロリジン-1-イル)ヘプタン酸、

(19) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸、

(20) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-3-ヒドロキシ-4-フェニルブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸、

(21) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸、

(22) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}ヘプタン酸、

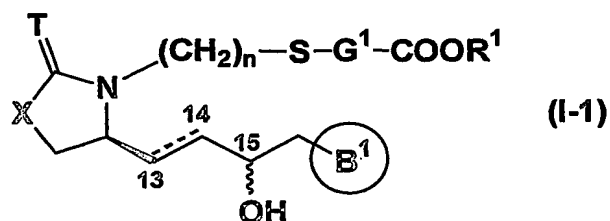
25 (23) 7-{(2R)-2-[ (1E, 3S)-4-(3-エチルフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-エニル]-5-チオキソピロリジン-1-イル}

ヘプタン酸、および

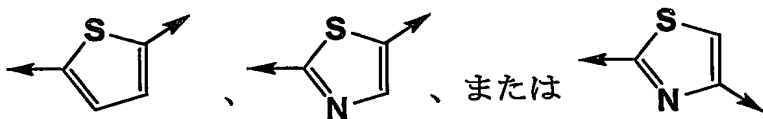
(24) 7- { (2R) - 2 - [ (1E, 3S) - 3-ヒドロキシ-4- (3-プロピルフェニル) ブター-1-エニル] - 5-チオキソピロリジン-1-イル } ヘプタン酸からなる群から選ばれる請求の範囲1記載の化合物。

5

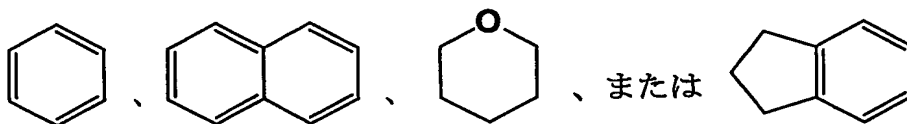
### 3. 一般式 (I-1)



(式中、G<sup>1</sup>は環A<sup>1</sup>またはC 1~4アルキレン基を表わし、環A<sup>1</sup>は



10 (式中、左向きの矢印はSと結合し、右向きの矢印はCOOR<sup>1</sup>と結合することを表わす。)を表わし、環B<sup>1</sup>はC 3~7シクロアルキル基、



を表わし、環B<sup>1</sup>はハロゲン原子、C 1~4アルキル基、フェニル基、メトキシメチル基、トリフルオロメチル基および/またはトリフルオロメトキシ基

15 で置換されていてもよく、その他の記号は請求の範囲1記載の記号と同じ意味を表わす。ただし、Tが酸素原子を表わし、Xが-CH<sub>2</sub>-基を表わし、かつnが2~4の整数を表わすとき、G<sup>1</sup>は環A<sup>1</sup>を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物。

20 4. (1) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-フェニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-

- 8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (2) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 5 (3) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (4) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタレン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 10 (5) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (6) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-フェニルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 15 (7) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (8) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 20 (9) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 25 (10) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ

- ルオロー3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (11) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリ  
フルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-  
5 チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (12) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-  
ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア  
-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (13) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
10 -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキ  
サプロスト-13-エン酸、
- (14) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-プロ  
ピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- 15 (15) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
トキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア  
-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (16) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エ  
チル-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5  
20 -チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、
- (17) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17,  
18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロス  
ト-13-エン、
- 25 (18) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2,

- 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン、
- (19) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロフェニル) - 5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン、
- (20) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (ナフタレン-2-イル) - 5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン、
- (21) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-フェニルフェニル) - 5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン、
- (22) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-フェニルフェニル) - 5- (5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (23) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (ナフタレン-2-イル) - 5- (5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (24) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロ-3-フェニルフェニル) - 5- (5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、



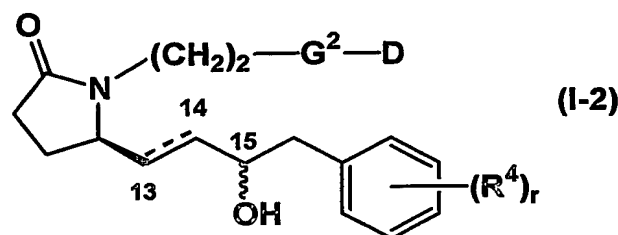
- (25) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチルフェニル) - 5-(5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 5 (26) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 5-(5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 10 (27) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメトキシフェニル) - 5-(5-カルボキシチオフエン-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 15 (28) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-フェニルフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 20 (29) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチルフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (30) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタレン-2-イル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 25 (31) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメトキシフェニル) - 5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)

- ル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-  
8-アザプロスト-13-エン、
- (32) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (33) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロプロピル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (34) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロヘキシル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (35) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) -5-(5-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (36) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロブチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (37) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-クロロフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

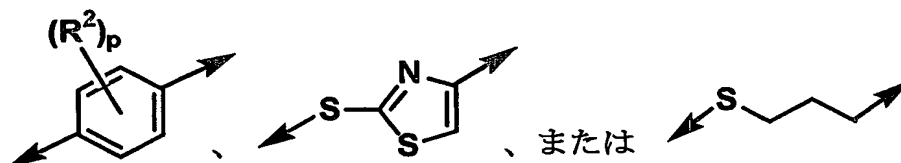
- (38) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロヘ  
ブチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4,  
17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13  
-エン、
- 5 (39) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(インダ  
ン-2-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロス  
ト-13-エン、
- (40) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(テトラ  
10 ヒドロピラン-4-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン、
- (41) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(7-メ  
チルナフタレン-2-イル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)  
15 -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン、
- (42) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ  
ルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5, 10-ジチ  
ア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 20 (43) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ  
ルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-6-チア-8-  
アザプロスト-13-エン酸、
- (44) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-6-チア-8-ア  
25 ザプロスト-13-エン酸、および
- (45) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-チオキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-

フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸からなる群から選ばれる請求の範囲3記載の化合物。

5 5. 一般式 (I-2)



(式中、 $G^2$ は



- (式中、左向きの矢印は $-(CH_2)_2-$ と結合し、右向きの矢印はDと結合することを表わす。)を表わし、 $R^4$ は(1)ハロゲン原子、(2)C1~4アルキル基、(3)C1~4アルコキシ基、(4)1~5個のハロゲン原子によって置換されたC1~4アルキル基、(5)1~5個のハロゲン原子によって置換されたC1~4のアルコキシ基、(6)フェニル基、または(7)酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、 $R^4$ 中の(6)フェニル基または(7)ヘテロ環は、1~3個の(a)ハロゲン原子、(b)C1~4アルキル基、(c)C1~4アルコキシ基および/または(d)ニトロ基で置換されていてもよく、 $r$ は1~5の整数を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載の記号と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲1記載の化合物。

6. (1) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3, 5-ジメチルフェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 5 (2) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (ベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (3) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9-  
10 オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロフェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (4) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (5-メチルベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) -5- (4-カルボキシ  
15 チアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (5) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オク  
20 タノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (6) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (6-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 25 (7) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (6-メチルベンゾオキサゾール

- ー2-イル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (8) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 5 (9) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 10 (10) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(2-フルオロ-1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 15 (11) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(3-メチル-1, 4-インターフェニレン) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (12) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5, 7-ジメチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 20 (13) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 25

- (14) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (5-クロロベンゾチアゾール-2-イル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 5 (15) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (2, 4-ジメチルフェニル) フェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- (16) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (3, 4-ジメチルフェニル) フェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 10 (17) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 15 (18) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (2-メチル-1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 20 (19) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、
- 25 (20) (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4-インターフェニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-メチル-4-フルオロフェニル)

- ー2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (21) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)
- 5 ー2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (22) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 6-(3-メトキシ-1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)
- 10 ー2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (23) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (24) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 15 ー2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (25) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(フェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 20 (26) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-フルオロフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、および
- (27) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニル-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸からなる群から選ばれる請求の
- 25 範囲5記載の化合物。



7. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬組成物。

5

8. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグを含有する EP 4 アゴニスト。

10 9. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする EP 4 介在性疾患の予防および／または治療方法。

15 10. EP 4 アゴニストを製造するための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物もしくはそのシクロデキストリン包接化合物、またはそれらのプロドラッグの使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000419

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/27, 263/24, 277/14, 409/12, 413/10, 417/10,  
417/12, 417/14, A61K31/4015, 31/421, 31/423, 31/427,  
31/428, A61P1/04, 1/16, 9/00, 9/12, 11/00, 11/06, 13/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/27, 263/24, 277/14, 409/12, 413/10, 417/10,  
417/12, 417/14, A61K31/4015, 31/421, 31/423, 31/427,  
31/428

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-181210 A (Pfizer Products Inc.), 03 July, 2001 (03.07.01), Full text & EP 1110949 A	1-8, 10
X	JP 2001-220357 A (Pfizer Products Inc.), 14 August, 2001 (14.08.01), Full text & EP 1121939 A	1-8, 10
X	JP 2001-233792 A (Pfizer Products Inc.), 28 August, 2001 (28.08.01), Full text & EP 1132086 A	1-8, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 March, 2004 (02.03.04)

Date of mailing of the international search report  
16 March, 2004 (16.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000419

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 53-21159 A (Pfizer Products Inc.), 27 February, 1978 (27.02.78), Full text & US 4177346 A	1-8,10
P,X	WO 03/103604 A (APPLEID RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V.), 18 December, 2003 (18.12.03), Full text (Family: none)	1-8,10
P,X	WO 03/77910 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text & US 2003207925 A	1-8,10
P,X	WO 03/77908 A (PRIZER PRODUCTS INC.), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text & US 2003176479 A	1-8,10
P,X	WO 03/47513 A (MERCK & CO., INC.), 12 June, 2003 (12.06.03), Full text (Family: none)	1-8,10
P,X	WO 03/47417 A (MERCH & CO., INC.), 12 June, 2003 (12.06.03), Full text (Family: none)	1-8,10
P,X	WO 03/97596 A (ALLERGAN, INC.), 27 November, 2003 (27.11.03), Full text & US 2003220506 A	1-8,10
P,X	WO 03/9872 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text (Family: none)	1-8,10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000419

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 9 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000419

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 19/02, 19/10, 27/06, 29/00, 37/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

<Subject of search>

Even though the statement in the description is examined, it is unclear to what extent of structures are involved in the scope of the term "prodrug" as described in claims, which makes the scopes of the compounds and drugs according to the invention unclear.

Therefore, claims 1 to 8 and 10 and the description do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful search can be carried out.

Such being the case, prior art documents were searched based on the compounds specifically presented in the description in this international search report.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/27, 263/24, 277/14, 409/12, 413/10, 417/10, 417/12, 417/14, A61K31/4015, 31/421, 31/423, 31/427, 31/428, A61P1/04, 1/16, 9/00, 9/12, 11/00, 11/06, 13/12, 19/02, 19/10, 27/06, 29/00, 37/02, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/27, 263/24, 277/14, 409/12, 413/10, 417/10, 417/12, 417/14, A61K31/4015, 31/421, 31/423, 31/427, 31/428

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-181210 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.07.03, 文献全体 & EP 1110949 A	1-8, 10
X	JP 2001-220357 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.08.14, 文献全体 & EP 1121939 A	1-8, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.03.2004

国際調査報告の発送日

16.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 2001-233792 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001. 08. 28, 文献全体 & E P 1132086 A	1-8, 10
X	J P 53-21159 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1978. 02. 27, 文献全体 & U S 4177346 A	1-8, 10
P X	W O 03/103604 A (APPLEID RESEARCH SYSTEMS ARS HOLDING N.V) 2003. 12. 18, 文献全体 (ファミリーなし)	1-8, 10
P X	W O 03/77910 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 2003. 09. 25, 文献全体 & U S 2003207925 A	1-8, 10
P X	W O 03/77908 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 2003. 09. 25, 文献全体 & U S 2003176479 A	1-8, 10
P X	W O 03/47513 A (MERCK & CO., INC.) 2003. 06. 12, 文献全体 (ファミリーなし)	1-8, 10
P X	W O 03/47417 A (MERCK & CO., INC.) 2003. 06. 12, 文献全体 (ファミリーなし)	1-8, 10
P X	W O 03/97596 A (ALLERGAN, INC.) 2003. 11. 27, 文献全体 & U S 2003220506 A	1-8, 10
P X	W O 03/9872 A (小野薬品工業株式会社) 2003. 02. 06, 文献全体 (ファミリーなし)	1-8, 10

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲9の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲1-8, 10及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。